

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.831-005.4-074/-076(043.2)

**COSTRU-TAȘNIC Elena**

**STUDIUL POTENȚIALILOR BIOMARKERI DE PREDICȚIE  
A TRANSFORMĂRII HEMORAGICE A  
INFARCTULUI CEREBRAL**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2024**

Teza a fost elaborată la Catedra de neurologie nr. 1 a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

**Conducător**

Gavriliuc Mihail,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

 semnătura

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Lisnic Vitalie,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar  
Sangheli Marina,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar  
Manole Elena,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar

 semnătura

 semnătura

 semnătura

Susținerea va avea loc la 11 septembrie 2024, ora 14:00, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 19.03.2024 (*proces verbal nr.36*).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

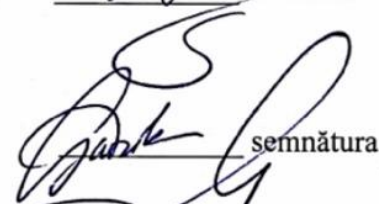
**Președinte:**

Groppa Stanislav,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,  
academician al AȘM

 semnătura

**Membri:**

Gavriliuc Mihail,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

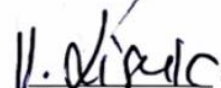
 semnătura

Zota Eremei,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar


 semnătura

**Referenți oficiali:**

Lisnic Vitalie,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

 semnătura

Odobescu Stela,  
doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

 semnătura

Glavan Iulian,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar

 semnătura

Tuță Sorin,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar,  
Disciplina de neurologie, Universitatea de Medicină și  
Farmacie „Carol Davila”, București, România

 semnătura

**Autor:** Costru-Tașnic Elena

 semnătura

© Costru-Tașnic Elena, 2024

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	5
<b>INTRODUCERE</b> .....	7
<b>1. TRANSFORMAREA HEMORAGICĂ A INFARCTELOR CEREBRALE – ACTUALITĂȚI PRIVIND MECANISMELE FIZIOPATOGENETICE ȘI FACTORII DE RISC CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR</b> .....	13
1.1. Caracteristici clinico-temporale ale transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice .....	13
1.2. Mecanisme fiziopatogenetice ale transformării hemoragice post-infarct cerebral .....	15
1.2.1. Lezarea integrității structurale a barierei hematoencefalice .....	15
1.2.2. Neuroinflamația .....	18
1.2.3. Metaloproteinazele matriciale .....	19
1.3. Factori de risc și de predicție pentru transformarea hemoragică a infarctului cerebral.....	20
1.3.1. Parametrii clinici asociați cu risc sporit de transformare hemoragică a accidentului vascular cerebral ischemic acut .....	20
1.3.2. Tratamentul pre- și post-eveniment ischemic cerebral .....	23
1.3.3. Parametrii imagistici .....	28
1.3.4. Biomarkerii plasmatici.....	30
1.3.5. Scoruri de predicție a transformării hemoragice a infarctelor cerebrale .....	33
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE</b> .....	40
2.1. Caracteristica generală a studiului: lotul de cercetare, etapele și designul cercetării .....	40
2.2. Metodele de investigație aplicate în studiu.....	44
2.2.1. Evaluarea clinică.....	44
2.2.2. Investigații de laborator .....	46
2.2.3. Investigații instrumentale.....	47
2.3. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor .....	48
<b>3. PARAMETRII CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR LA PACIENȚII CU INFARCT CEREBRAL ACUT CU ȘI FĂRĂ TRANSFORMARE HEMORAGICĂ</b> .....	51
3.1. Particularitățile clinico-imagistice ale pacienților cu accident vascular cerebral ischemic din loturile studiate .....	51
3.2. Aprecierea comparativă a parametrilor de laborator și biomarkerilor integrității barierei hematoencefalice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut studiați.....	79
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE</b> .....	96
<b>CONCLUZII GENERALE</b> .....	111
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b> .....	112

<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	113
<b>ANEXE</b> .....	129
Anexa 1. Algoritmul cercetării .....	129
Anexa 2. Analiza corelației dintre tipul etiologic al infarctului cerebral și riscul pentru transformare hemoragică .....	130
Anexa 3. Analiza ponderii factorilor de risc pentru accident vascular cerebral la pacienții studiați.....	133
Anexa 4. Analiza comparativă a valorilor tensiunii arteriale sistemice la pacienții cercetați.	135
Anexa 5. Copii ale programelor și certificatelor de participare la simpozioane, conferințe și congrese naționale și internaționale unde au fost prezentate rezultatele tezei sub formă de prezentări orale și postere .....	138
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE</b> .....	148
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</b> .....	153
<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	154

## LISTA ABREVIERILOR

- ACM** – arteră cerebrală medie
- ADO** – antidiabetice orale
- Anti-HTA** – antihipertensive
- ASPECTS** – *Alberta Stroke Programme Early CT Scale* (scorul programului Alberta pe accident vascular cerebral în tomografie computerizată precoce)
- AVC** – accident vascular cerebral
- BHE** – barieră hematoencefalică
- CEC** – celule endoteliale cerebrale
- CI** – *confidence interval* (interval de încredere)
- CT** – *computed tomography* (tomografie computerizată)
- DOACs** – *Direct Oral Anticoagulants* (anticoagulante orale directe)
- DWI** – *diffusion-weighted imaging* (secvențe de difuzie)
- DZ** – diabet zaharat
- ECASS II** – *European Cooperative Acute Stroke Study II* (studiul European cooperativ pentru accidentul vascular cerebral acut)
- FA** – fibrilație atrială
- HDL** – *high-density lipoprotein* (lipoproteine cu densitate mare)
- HI/IH** – *hemorrhagic infarction* (infarct hemoragic) / infarct hemoragic
- HP/PH** – hematom parenchimat / *parenchymal hematoma* (hematom parenchimat)
- HTA** – hipertensiune arterială
- IM** – infarct miocardic
- IMC** – indice masă-corp
- IQR** – *interquartile range* (interval de quartile)
- IRM** – imagistică prin rezonanță magnetică
- LDL** – *low-density lipoprotein* (lipoproteine cu densitate mică)
- LRP** – *lipoprotein receptor-related protein* (proteina asociată receptorului lipoproteic)
- MB** – membrană bazală
- MCS** – microhemoragii clinic silențioase
- MERCI** – *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia trial* (studiul Înlăturarea mecanică a embolilor în ischemia cerebrală)
- MMP** – *matrix metalloproteinases* (metaloproteinaze matriceale)
- mRS** – *modified Rankin Scale* (scala Rankin modificată)
- Multi-MERCI** – *Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia trial* (studiul Multi-înlăturarea mecanică a embolilor în ischemia cerebrală)

**NIHSS** – *National Institutes of Health Stroke Scale* (Scala de evaluare a accidentului vascular cerebral a Institutului Național de Sănătate )

**NINDS** – *National Institute of Neurological Disorders and Stroke trial* (studiul Institutului Național pentru boli neurologice și stroke)

**NMDA** – N-metil-D-aspartat

**NOACs** – *Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants* (Anticoagulantele orale non-vitamină K antagoniste)

**OR** – *odds ratio* (rată a probabilităților)

**PDGFR $\alpha$**  – *platelet-derived growth factor receptor alpha* (receptorul alfa al factorului de creștere derivat plachetar)

**Q1/Q3** – *first quartile* (prima cuartila) / *third quartile* (cuartila a treia)

**RML** – raport monocite/limfocite

**RNL** – raport neutrofile/limfocite

**rpm** – rotații per minut

**SD** – *standard deviation* (deviație standard)

**SNC** – sistem nervos central

**SPAN-100** – *Stroke Prognostication Using Age and NIHSS* (Prognosticul infarctului cerebral cu aplicarea vârstei și scorului NIHSS)

**SPI** – semne precoce de ischemie

**TH** – transformare hemoragică

**THRIVE** – *Totaled Health Risks in Vascular Events score* (scorul riscurilor de sănătate totalizate în evenimentele vasculare)

**THRIVE-c** – *THRIVE-c calculation* (scorul THRIVE-c calculat)

**THRIVE-EVT** – *THRIVE-endovascular treatment* (scorul THRIVE la aplicarea tratamentului endovascular)

**THS** – transformare hemoragică simptomatică

**TJPs** – *tight junctions proteins* (proteinele joncțiunilor strânse)

**TNF** – *tumor necrosis factor* (factorul de necroză tumoral)

**TOAST** – *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (studiul ORG 10172 pentru tratamentul infarctului cerebral acut)

**tPA/rtPA** – *tissue plasminogen activator* (activator de plasminogen tisular)/ *recombinant tissue-plasminogen activator* (activatorul recombinant al plasminogenului tisular)

**Tx** – trombextracție

**WU stroke** – *wake-up stroke* (accident vascular cerebral la trezire)

## INTRODUCERE

**Actualitatea temei cercetate.** Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă cea de-a doua cauză de mortalitate și a treia cauză de dizabilitate la nivel mondial și un determinant important pentru dezvoltarea demenței și depresiei post-stroke [1,2]. Aproximativ 87% din AVC-uri sunt de tip ischemic, 10% sunt hemoragii primare intracerebrale, iar 3% o alcătuiesc hemoragiile subarahnoidiene [3].

În țările europene, incidența prin AVC variază între 101.1 și 239.3 cazuri la 100 mii populație printre bărbați și între 63.0 și 158.7 cazuri la 100 mii populație printre femei, fiind cea mai înaltă în țările est-europene [3]. Conform Biroului Național de Statistică, în Republica Moldova se atestă o creștere progresivă atât a incidenței, cât și prevalenței prin AVC. Astfel, incidența prin infarcte cerebrale a crescut, din 2000 până în 2014, de la 20.4 la 26.82 cazuri la 10 mii populație, iar prevalența, în același interval, a crescut semnificativ, de la 67.0 la 199.08 cazuri la 10 mii populație [4]. Conform Protocolului Clinic Național PCN-13 „Accidentul vascular cerebral ischemic” din 2020, incidența AVC în 2018 în țară constituia 21.8 la 10 mii populație, fiind principala cauză de dizabilitate în rândul adulților, 13% dintre pacienții cu AVC aflându-se în categoria de vârstă aptă de muncă [5,6]. În Republica Moldova, rata mortalității prin AVC rămâne una dintre cele mai mari din Europa. Conform datelor Biroului Național de Statistică, în 2018 s-au înregistrat 7735 de cazuri noi de AVC, în urma AVC au decedat 5227 pacienți, 1 din 7 decese anuale fiind atribuite infarctului cerebral [5].

Din punct de vedere fiziopatogenetic, AVC-ul de tip ischemic este cauzat de blocarea unui vas sanguin cerebral, cu limitarea consecutivă a aportului de oxigen și nutrienți în teritoriul cerebral respectiv de vascularizare. Lipsa persistentă a fluxului sanguin are drept consecință nu doar moartea neuronală, dar și afectarea patului vascular, acesta devenind mai fragil pe durata ischemiei, lezându-se ulterior pe durata reperfuziei [7].

În dependență de nivelul de limitare a perfuziei cerebrale, distingem regiunea cerebrală fără flux cerebral – nucleul infarctului cerebral, unde moartea neuronală survine timp de câteva minute (mecanism necrotic – inactivitate electrică, metabolică și funcțională), cât și o regiune periferică primei, cu o scădere moderată a aportului sanguin – penumbra ischemică, unde țesutul cerebral este viabil (metabolic activ, dar electric și funcțional compromis). Viabilitatea neuronilor și capacitatea de restabilire funcțională este limitată în timp, de unde și necesitatea aplicării tratamentului de restabilire a circulației cerebrale cât mai rapid de la instalarea deficitului neurologic [3,7].

Prin urmare, sensibilitatea țesutului cerebral la ischemie determină o abordare diagnostică și terapeutică promptă, în limitele temporale restrânse ale ferestrei terapeutice. Actualmente,

tratamentul specific al ictusului ischemic cerebral este cel trombolitic medicamentos și/sau mecanic (trombectomie/trombaspirație).

Activatorul recombinant al plasminogenului tisular – rt-PA (eng. *recombinant tissue plasminogen activator*) este unicul medicament trombolitic utilizat la moment, corespunzător protocoalelor internaționale și naționale, pentru tromboliza medicamentoasă în caz de AVC ischemic [8]. Date fiind indicațiile strânse, multiplele contraindicații și posibilele reacții adverse, acest tratament este aplicat unui număr limitat de pacienți. Una din cele mai periculoase reacții adverse ale rt-PA sunt hemoragiile, atât sistemice, dar mai ales cerebrale, cu transformarea hemoragică a accidentelor vasculare cerebrale ischemice [3,9].

În Republica Moldova, actualmente, este disponibil tratamentul trombolitic medicamentos, acesta însă fiind aplicat într-un raport de 1.19% cazuri, și cel trombolitic chirurgical (trombectomie) – rata fiind una extrem de redusă – doar câteva cazuri pe an, conform datelor din 2017, comparativ cu 5-20% în alte țări cu nivel economic înalt de dezvoltare [10,11]. Conform datelor obținute în anul 2019 din registrul RES-Q – Registrul de calitate a managementului accidentelor vasculare cerebrale ("Registry of Stroke Care Quality"), la care Republica Moldova a aderat în 2016 și care, la moment include date colectate din 15 centre spitalicești în care se internează pacienți cu AVC acut, rata de tratament specific prin tromboliză medicamentoasă a crescut ușor până la 2,67%, iar a celei mecanice (trombectomie) – la 0,49% comparativ cu anul 2017 menționat mai sus [2,10]. Acești indicatori rezultă din mai mulți factori social-economici, inclusiv educația medicală precară a populației, adresabilitatea redusă și/sau tardivă, numărul limitat de centre specializate, dar și din potențialele complicații ale tratamentului.

În contextul expus, se impune necesitatea identificării unor parametri care ar diagnostica rapid infarctele cerebrale și/sau le-ar diferenția de alte stări acute medicale și/sau ar identifica persoanele cu risc sporit pentru complicații și/sau ar permite aplicarea metodei optime de tratament: așa-zisii *biomarkeri*.

Biomarkerii, în practica clinică, se consideră drept semnături biologice ale proceselor fiziologice normale sau patologice, putând fi aplicate cu numeroase scopuri, inclusiv stratificarea riscului, prognosticul răspunsului la tratament, dezvoltarea medicamentelor ș.a.

Un biomarker plasmatic al accidentelor vasculare cerebrale ischemice ar trebui să fie unul accesibil, rapid măsurabil, sensibil și specific, să permită stabilirea diagnosticului de AVC ischemic și/sau a subtipurii etiologice și/sau a prognosticului pacientului cu infarct cerebral acut. Eterogenitatea AVC-ului ischemic, prezența barierei hematoencefalice, cât și complexitatea substratului etiologic al infarctelor cerebrale, sunt doar câteva impedimente pentru identificarea unui biomarker standard.



La nivel de aplicare clinică, biomarkerii AVC-urilor ischemice, ar putea avea următoarele utilizări practice: diagnosticul și diagnosticul diferențial al AVC-ului ischemic acut; prognosticul complicațiilor infarctelor cerebrale (transformare hemoragică, infarct cerebral malign); determinarea riscului pentru AVC în populație etc.

Transformarea hemoragică (TH) a accidentului vascular cerebral ischemic reprezintă extravazarea elementelor sanguine din patul vascular în teritoriul cerebral ischemizat post-infarct cerebral, fiind o complicație frecventă printre pacienții cu AVC ischemic [12]. Drept substrat fiziopatogenetic primordial al TH servește sporirea permeabilității barierei hematoencefalice (BHE) [4,13–16].

Clinica TH este polimorfă, variind de la forme asimptomatice, depistate în mod ocazional la efectuarea unui examen imagistic repetat sau de rutină, până la forme clinice cu evoluție și rată de recuperare precară, inclusiv decese precoce. Prin urmare, stabilirea datelor exacte privind incidența și prevalența acestei complicații, prezintă numeroase dificultăți, variind de la 13 până la 70% anual (conform studiilor imagistice și celor bazate pe necropsii) [4,13,15,17,18].

Riscul dezvoltării acestei complicații servește drept unul din impedimentele importante pentru inițierea tratamentului specific prin tromboliză/trombectomie la pacienții cu AVC ischemic în perioada acută, or incidența TH este vădit mai mare la pacienții supuși terapiei de revascularizare versus pacienții ce urmează tratament simptomatic post-AVC ischemic (6,4%-10,9% vs 0,2-0,4%) [4,12,13,15,16,19,20]. Conform datelor obținute în meta-analiza realizată de către Honig et al. (2022), rata TH post-infarct cerebral prezintă valori semnificativ mai mari, fiind în medie de 27%, inclusiv 32% la pacienții tratați cu rt-PA și 20% la cei fără rt-PA în faza acută a bolii [21].

Este important de menționat faptul că scorurile actuale de predicție a TH la pacienții cu AVC ischemic acut sunt, în mare parte, formate din parametri clinici și/sau imagistici. La nivel de cercetare, au fost căutați și identificați numeroși biomarkeri de laborator ai funcției cerebrale, o atenție particulară fiind acordată markerilor funcționalității barierei hematoencefalice, insuficiența funcțională a căreia s-a dovedit a fi crucială în evoluția spre transformare hemoragică a infarctelor cerebrale și care ar putea servi drept factori de predicție ai acestei complicații.

Metaloproteinazele matriciale – MMP (eng. *matrix metalloproteinase*) pot degrada membrana bazală a barierei hematoencefalice, fiind disponibile numeroase cercetări care evidențiază legătura dintre sporirea expresiei MMP-2 și MMP-9 în caz de TH, cu sau fără tratament trombolitic [16,22–24]. Validarea clinică a acestor studii ar putea optimiza managementul pacienților cu infarcte cerebrale în perioada acută a maladiei.

**Scopul cercetării:** studiul factorilor de risc, al corelațiilor clinico-biochimice și al relevanței unor biomarkeri clinici și paraclinici în prognosticul transformării hemoragice a infarctului cerebral acut.

**Obiectivele cercetării:**

1. Evaluarea factorilor de risc clinici pentru transformarea hemoragică a infarctelor cerebrale și calcularea scorurilor de apreciere a severității bolii: NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), SPAN-100 (*Stroke Prognostication Using Age and NIHSS*), THRIVE (*Totaled Health Risks in Vascular Events*), pentru evidențierea persoanelor cu prognostic negativ și risc sporit pentru transformare hemoragică a infarctelor cerebrale.
2. Stabilirea rolului scorului ASPECTS (*Alberta Stroke Programme Early CT Scale*) în prognosticul transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice, care ar permite evidențierea timpurie a cazurilor de transformare hemoragică.
3. Determinarea corelațiilor dintre nivelul plasmatic al MMP-2 și MMP-9 la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice și riscul de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale.
4. Aprecierea corelației unor parametri de laborator determinați în mod standard la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic (nivelul plasmatic de fibrinogen, INR, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, glucoză, leucocite, neutrofile, limfocite, trombocite) cu riscul dezvoltării transformării hemoragice a infarctului cerebral.
5. Aprecierea ratei de independență funcțională, conform scalei mRS (*modified Rankin Scale*), a pacienților cu evenimente vasculare cerebrale ischemice, cu și fără transformare hemoragică, la externare și la 3 luni distanță de la debutul bolii.

**Metodologia generală a cercetării.** Pentru cercetarea și rezolvarea problemei abordate în teză am utilizat metodele: epidemiologică, anamnestică, analitică, clinică, paraclinică, statistică, de monitorizare și evaluare.

Studiul a fost organizat sub forma unei cercetări observațional-analitice, studiu prospectiv de cohortă, în cadrul căreia au fost analizați pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, în perspectiva înregistrării cazurilor de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale. Pentru realizarea studiului a fost elaborat planul metodologic al cercetării, care a presupus stabilirea criteriilor pentru electivitate a pacienților incluși ulterior în analiză, elaborarea și completarea formularelor de studiu, analiza, sinteza și interpretarea rezultatelor obținute, cu emiterea ulterioară a concluziilor. Au fost înregistrați în mod prospectiv, comparativ, 25 de indicatori clinici, anamnestici, imagistici selectați și 14 parametri de laborator, pentru a evalua riscul de transformare hemoragică la pacienții cu infarct cerebral acut, cât și impactul asupra recuperării neurologice în dinamică, de la externare la 3 luni distanță post-AVC.

**Noutatea științifică a cercetării.** A fost realizat un studiu clinic prospectiv cu o analiză corelațională amplă a multiplilor factori de risc clinici, paraclinici (imagistici și de laborator – specifici/nеспециfici), cât și a scorurilor de apreciere a severității clinice (clinici și imagistici), la pacienți cu infarct cerebral acut cu scopul de a stabili relația cu riscul pentru TH, dar și cu evoluția recuperării neurologice la externare și 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral. Au fost studiați biomarkerii afectării integrității barierei hematoencefalice (MMP-2, MMP-9) și corelația acestora cu evoluția pacienților post-AVC (TH, evoluție nefavorabilă).

Astfel, problema științifică soluționată în studiu constă în evidențierea factorilor de risc pentru TH la pacienții cu AVC ischemic acut, ceea ce va permite stratificarea riscului pentru această complicație, determinând altfel optimizarea măsurilor terapeutice și de profilaxie secundară post-stroke. S-au identificat factori de prognostic clinici, imagistici și de laborator al pacienților cu infarct cerebral acut, cu recomandări de management intraspitalicesc și prevenție.

**Importanța teoretică** a lucrării constă din evaluarea particularităților clinice, imagistice și biochimice la pacienții cu AVC ischemic acut drept factori de risc pentru TH și evoluție clinică nefavorabilă. Studiul a adus informații suplimentare privind aplicarea scorurilor clinice, imagistice și biomarkerilor de laborator în prognosticul complicației prin TH a infarctelor cerebrale acute.

**Valoarea aplicativă a temei.** Rezultatele studiului încurajează aplicarea sistematică a scorurilor clinice (NIHSS, SPAN-100, THRIVE) și imagistice (ASPECTS) analizate pentru stratificarea pacienților cu infarct cerebral acut cu risc sporit pentru evoluție nefavorabilă, inclusiv pentru TH, ceea ce va determina monitorizarea mai activă a acestora și limita complicațiile post-stroke.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, secția Neurourgente, precum și în activitatea didactică a Catedrei de Neurologie nr.1 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

De asemenea, rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul a 14 forumuri științifice naționale și internaționale. La subiectul tezei au fost publicate 24 de lucrări științifice, inclusiv 1 articol în revistă cu factor de impact (IF: 2.1) și 7 teze în reviste cu factor de impact (IF: 1.095 (2 teze), 2.126, 2.295, 4.621, 5.894, 6.288).

În baza rezultatelor tezei a fost obținut un Certificat de inovator, nr. 6101 din 27 iunie 2023, pentru inovația cu titlul „Aplicarea scorurilor clinice NIHSS, SPAN-100 și THRIVE în evidențierea pacienților cu infarct cerebral cu risc majorat pentru transformare hemoragică”.

**Cuvinte cheie:** accident vascular cerebral acut, transformare hemoragică, factori de risc, biomarkeri, scoruri de predicție, integritatea barierei hematoencefalice, metaloproteinaze

matriceale, prognosticul recuperării neurologice.

Cercetarea a fost avizată de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind examinată la ședința din 10 aprilie 2017, cu emiterea avizului favorabil nr. 66 din 26.04.2017.

Pacienții incluși în studiul actual au fost recrutați, în mod consecutiv, la internarea în secția Neurourgente a Instituției Medico-Sanitare Publice, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” din orașul Chișinău, Republica Moldova și în secția Boli Cerebro-vasculare din cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice, Institutul de Medicină Urgentă din orașul Chișinău, Republica Moldova. Evaluarea parametrilor clinici și de laborator ai pacienților analizați, a fost efectuată de către autor, iar evaluarea parametrilor imagistici a fost realizată în departamentul de investigații imagistice al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, de către 2 neuroimagiști orbiți de parametrii clinici și de laborator ai subiecților din cohorta cercetată. Studiul statistic al datelor obținute de la pacienți a fost efectuat de un biostatistician abilitat.

Sumarul compartimentelor tezei: Lucrarea este expusă pe 157 de pagini de text și constă din: lista abrevierilor, introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, un indice bibliografic cu 224 de surse, anexe cu tabele și figuri, lista publicațiilor și manifestărilor științifice, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Materialul ilustrativ include 42 de figuri, 10 tabele și 5 anexe.

# 1. TRANSFORMAREA HEMORAGICĂ A INFARCTELOR CEREBRALE – ACTUALITĂȚI PRIVIND MECANISMELE FIZIOPATOGENETICE ȘI FACTORII DE RISC CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR

## 1.1. Caracteristici clinico-temporale ale transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice

Transformarea hemoragică (TH) a accidentelor vasculare cerebrale (AVC) ischemice poate surveni în evoluția naturală a AVC-ului, dar și în urma aplicării tratamentului anticoagulant, antiplachetar sau trombolitic [8].

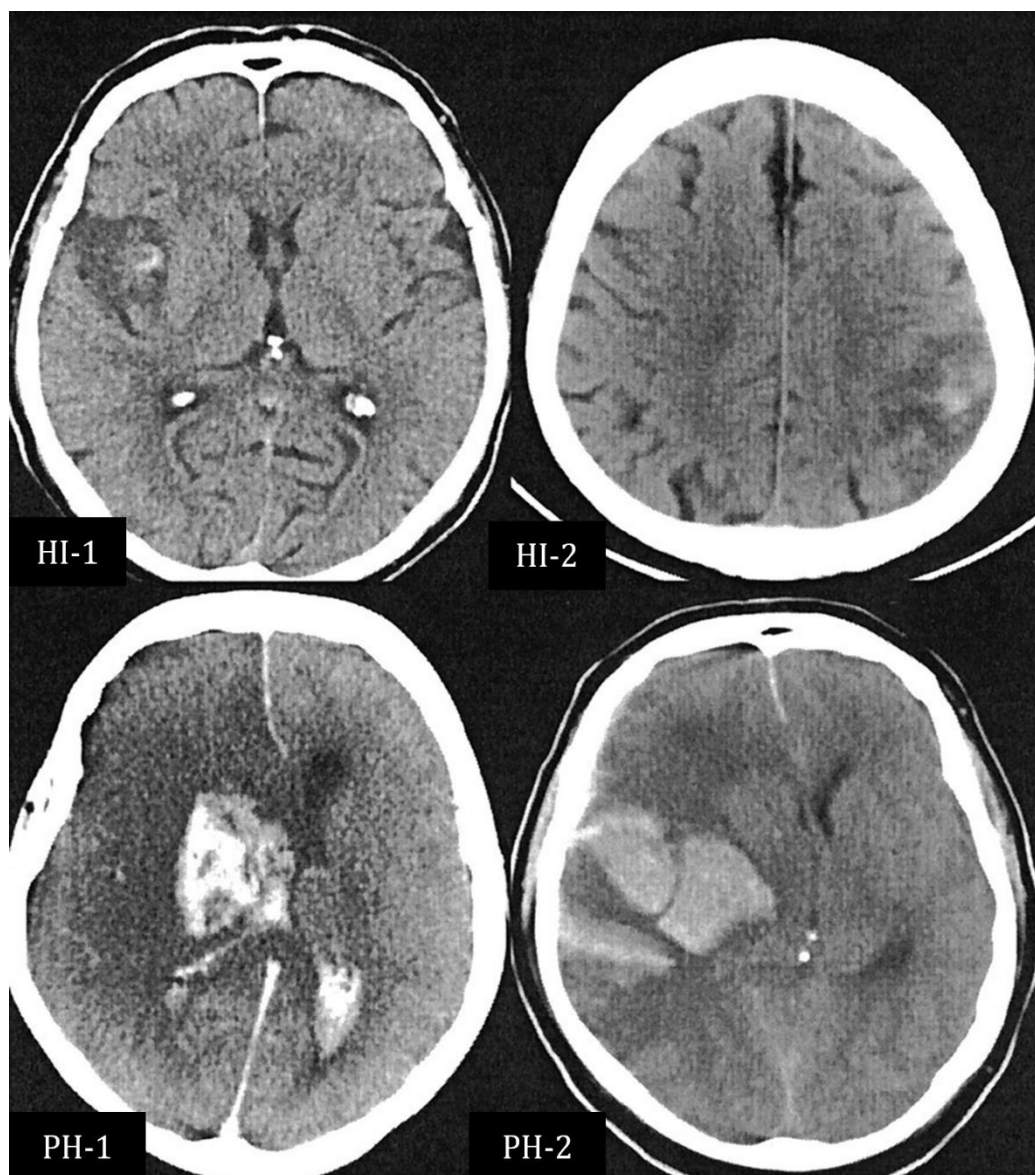
Actualmente, clasificarea TH post-infarct cerebral este bazată pe manifestările clinice și imagistice asociate. Conform studiului ECASS II (eng. *European Cooperative Acute Stroke Study II*), există 2 tipuri majore de transformare hemoragică (în corespundere cu datele tomografiei computerizate – figura 1 [13]): **infarct hemoragic** (eng. *Haemorrhagic Infarction - HI*) (tip 1 – prezența peteșiiilor mici de-a lungul marginilor ictusului ischemic cerebral și tip 2 – prezența peteșiiilor confluențe în cadrul ariei infarctului cerebral, dar fără efect de volum) și **hematom parenchimos** (eng. *Parenchymal Haematoma - PH*) (tip 1- hematom ce ocupă mai puțin de 30% din aria ictusului ischemic cerebral, fără sau cu efect de volum minim și tip 2 - hematom dens ce ocupă mai mult de 30% din aria infarctului cerebral și cu efect de volum substanțial sau orice leziune hemoragică înafara ariei infarctului cerebral).

Studiul NINDS (eng. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke trial*) nu face distincție dintre infarctul hemoragic și hematumul parenchimos, TH fiind definită drept orice sângerare detectată prin intermediul tomografiei computerizate native post-tratament (cu alteplază sau placebo). Astfel, orice deteriorare clinică, la un pacient cu efuziune sanguină cerebrală pe CT (eng. *Computed Tomography* – tomografie computerizată) era atribuită TH fără a considera rolul edemului cerebral, de unde și incidența sporită a TH simptomatice în studiile ce utilizează această clasificare. Contrapunerea datelor acestor două mari studii indică faptul că 70% din cazurile de TH simptomatice conform studiului NINDS corespundeau cu hematumul parenchimos de tip 1 și 2 din cadrul studiului ECASS II [4,19,25].

Drept criteriu pentru TH simptomatice, în cadrul studiului ECASS II, în baza manifestărilor clinice, a fost stabilit sporirea punctajului cu 4 și mai multe puncte conform scorului NIHSS (eng. *National Institutes of Health Stroke Scale*), în contextul prezenței extravazării sanguine pe CT [20,26].

În studiul bibliografic efectuat de către *Chengli et al., 2020*, asupra mecanismelor fiziopatogenetice ale TH post-tratament trombolitic, se menționează prezența a 3 subtipuri clinice: TH asimptomatică – fără agravare clinică conform scalei NIHSS pe fundal de TH; TH

simptomatică minoră – agravare neurologică cuantificată prin majorarea scorului NIHSS cu 1-3 puncte și TH simptomatică majoră, cu o majorare  $\geq 4$  puncte a scorului NIHSS [8].



**Figura 1. Subtipurile de transformare hemoragică, conform datelor tomografiei computerizate native, studiul ECASS II (eng. *HI (Haemorrhagic Infarction)* – infarct hemoragic, *PH (Parenchymal Haematoma)* – hematom parenchimos) [13].**

Din punct de vedere epidemiologic, incidența TH, conform studiilor menționate mai sus, constituie: în studiul NINDS - 4.5% de cazuri de TH asimptomatică (14 pacienți din 312) și 6.4% - TH simptomatică (20 de pacienți din 312); studiul ECASS-II - 39.6% TH asimptomatică (161 pacienți din 407) și 8.8% - TH simptomatică (36 pacienți din 407). Date similare privind frecvența TH simptomatice au fost obținute în cadrul studiului SITS-MOST (eng. *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*) – cu 9.6% de cazuri de TH asimptomatică (617/6438) și 7.3% (468/6483) de TH simptomatică [4,13,19].

În mod unanim, conform literaturii de specialitate, indiferent de clasificarea utilizată, prognosticul pacienților cu TH este semnificativ compromis la persoanele cu formare de hematom parenchimos și efect de volum [8].

Intervalul de timp post-infarct cerebral la care apare această complicație, este un alt criteriu de clasificare al TH. Astfel, în dependență de intervalul de timp de la debutul evenimentului ischemic cerebral până la dezvoltarea TH, cea din urmă poate fi clasificată drept *precoce* (<48h, având drept substrat fiziopatogenetic, preponderent, terapia trombolitică aplicată și sângerarea prin anastomoze leptomeningeale) și *tardivă* (>48h, mecanisme mai puțin elucidate, inclusiv activarea sistemului fibrinolitic endogen, lezarea barierei hematoencefalice (BHE), care, în mod consecutiv, duc la permeabilitate vasculară sporită și sângerare, inclusiv datorită fluxului sanguin majorat după scăderea edemului cerebral) [13,19,20,25,27]. În studiile fundamentale efectuate pe animale, clasificarea TH după criteriul de timp este diferită, respectiv: <18-24h pentru TH precoce și >18-24h pentru TH tardivă [27].

## **1.2. Mecanisme fiziopatogenetice ale transformării hemoragice post-infarct cerebral**

### **1.2.1. Lezarea integrității structurale a barierei hematoencefalice**

Actualmente sunt cunoscute câteva mecanisme ce explică fenomenul de TH a infarctului cerebral. Unul dintre ele este fragmentarea și migrarea distală a embolului, cu reperfuzia teritoriului ischemizat în proximitatea regiunii primar embolizate. Un alt pattern de TH este cel distal, realizat prin intermediul colateralelor leptomeningelui ce provin din teritoriile învecinate, neafectate [4,13,19,20].

Drept substrat morfopatologic al mecanismelor descrise mai sus este sporirea permeabilității BHE, care face posibilă reperfuzia țesutului cerebral ischemizat. Conform ultimelor concepte neurologice, la baza funcționării BHE se află unitatea neurovasculară, care include: 1. segmentul capilar; 2. pericitele asociate; 3. membrana bazală; 4. astrocitele perivasculare și 5. celulele microgliale.

Integritatea BHE este direct dependentă de conexiunile intercelulare particulare ale celulelor endoteliale cerebrale – joncțiunile strânse, cât și de buna funcționare a membranei bazale (MB), cea din urmă fiind constituită din proteine ale matricei extracelulare, și anume colagenul de tip IV, laminina, entactina, trombospondina, heparanul sulfat, proteoglicanii și fibronectina [4,28,29].

Lezarea membranei bazale a BHE, care este conectată la celulele endoteliale prin intermediul lamininei și fibronectinei, ar putea avea un rol important în patogenia TH. Produsele metabolice ale elementelor sanguine produse în caz de TH, la rândul lor, după modelul unui cerc vicios, pot spori, mecanic și toxic, gradul lezării MB și respectiv al BHE (figura 2) [4,19].

Importanța integrității BHE rezultă din multitudinea de funcții pe care aceasta le îndeplinește, nefiind limitată la un simplu rol mecanic, de barieră, dar și de: reglare a transportului molecular și limitare a accesului substanțelor toxice; menținere a homeostazei ionice; restricționare a accesului moleculelor proteine (prevenirea răspunsului imun local excesiv); prevenire a acțiunii încrucișate a neuromediatorilor comuni în rețele neuronale diferite; control al accesului leucocitelor la sistemul nervos central (SNC) - răspuns imun și regenerare controlate [4,8,29].

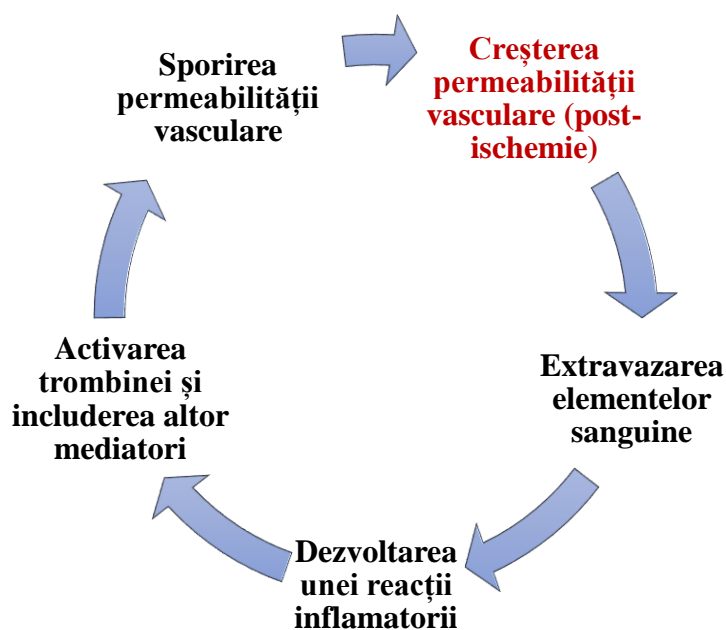


Figura 2. **Mecanisme fiziopatogenetice ale TH post AVC ischemic**  
(adaptat după Alvarez-Sabin et al. 2013) [19].

Celulele endoteliale cerebrale (CEC) pot modula permeabilitatea BHE prin reglarea expresiei proteinelor jonționale strânse (eng. *TJPs* - *tight-junction proteins*), cât și a proteinelor de adeziune [8]. Spre deosebire de endoteliocitele periferice, CEC sunt legate prin jonționi mai puternice, limitând schimbul de molecule dintre sânge și creier. De asemenea, aceste celule prezintă un transport intracelular vezicular semnificativ redus, cât și un set enzimatic spirit pentru scindarea și blocarea a numeroase substanțe ce trec din patul vascular spre parenchimul cerebral [8].

Din grupul TJPs fac parte mai multe proteine, inclusiv ocludina, claudina, moleculele de adeziune jonțională, zonula occludens. În mare parte, conform datelor bibliografice, permeabilitatea BHE este determinată de claudine, funcția cărora poate fi afectată de numeroși factori vasoactivi ca endotelina-1, factorul de creștere vascular endotelial, angiopoietina-1 ș.a. [8].



O altă explicație a lezării MB este activarea unui grup specific de proteine – metaloproteinaze matriciale (eng. *matrix metalloproteinases* - MMP) - familie de proteine cu activitate proteolitică, combinate cu zinc, funcția normală a cărora este remodelarea matricei extracelulare. Activarea excesivă (neadecvată) a MMP induce proteoliza matricei unității neurovasculare (membrana bazală), având drept țintă colagenul de tip IV, fibronectina și laminina [4,13,19,24]. Degradarea membranei bazale poate induce lezarea BHE, fenomen observat și după aplicarea tratamentului trombolitic cu rt-PA [8].

Conform lui Winkler et al. (2011), pericitele sunt elemente-cheie în buna funcționare a unității neurovasculare, participând la formarea și menținerea BHE, stabilității vasculare, dar și a angio-arhitecturii [30], iar lezarea acestora ar putea cauza distrugerea BHE [31].

Astrocitele perivasculare, cât și celulele microgliale s-au dovedit a fi esențiale în menținerea integrității BHE, prezentând efect neuroprotectiv, dar și neurotoxic (prin eliberarea de interleukine, TNF - eng. *tumor necrosis factor*, sau MMP) [8].

Un rol important pentru dezvoltarea TH post-AVC ischemic este atribuit tratamentului specific prin tromboliză la pacienții cu infarct cerebral acut, or riscul dezvoltării acestei complicații este vădit mai mare la cei din urmă. Activarea factorilor trombolitici endogeni (eng. *tPA – tissue plasminogen activator*) de către rt-PA este asociată cu un risc majorat de constituire a TH cerebrale. tPA acționează prin mecanism dublu – cel indus de activarea plasminei, dar și indirect – prin supra-expresia MMP-2, -3, -9; activarea LRP (eng. *lipoprotein receptor-related protein*) sau PDGFR $\alpha$  (eng. *platelet-derived growth factor receptor alpha*) [8]. De asemenea, studii efectuate *in vitro* (pe culturi celulare) și pe animale au evidențiat faptul că alteplaza sporește degranularea neutrofilelor și activarea metaloproteinazei matriceale 9 la nivelul țesutului cerebral ischemizat [4,13,24].

Pe lângă acțiunea trombolitică, rt-PA manifestă și acțiune neurotoxică prin scindarea subunității NR1 a NMDA (eng. *N-methyl-D-aspartate*) și sporirea ulterioară a efectului excitotoxic determinat de excesul de calciu intracelular [8].

Odată cu apariția metodelor noi de revascularizare cerebrală, și anume prin trombectomie mecanică, au fost efectuate studii de evaluare a factorilor asociați cu un prognostic nefavorabil, inclusiv constituirea/majorarea ariei infarctului cerebral, dezvoltarea TH. O atenție deosebită a fost acordată integrității BHE. De exemplu, conform studiului HIBISCUS-STROKE, efectuat pe un lot de 148 de pacienți cu AVC ischemic acut determinat de ocluzie de vas major, tratați prin trombectomie mecanică, pacienții care au dezvoltat TH, au prezentat valori plasmatiche semnificativ mărite ale MMP-9 la 6h de la debutul simptomelor [32]. În același timp, un studiu similar, prospectiv-observațional, în cadrul căruia au fost incluși 91 de pacienți cu infarct cerebral acut, tratați atât cu rt-PA (17/91), cât și prin trombectomie mecanică (54/91), nu a

stabilit corelații semnificative ale markerilor integrității BHE (inclusiv MMP-9) cu riscul de TH sau edem malign [33]. Totuși, rezultatele contrare ale acestor studii pot reieși din metodologia diferită de măsurare a biomarkerilor: în studiul HIBISCUS-STROKE a fost efectuată o măsurare secvențială (la internare, 6h, 24h și 48h), doar rezultatele de la 6h fiind semnificative, pe când în studiul realizat de Iwamoto et al. (2021), măsurarea a fost efectuată doar la internare.

Multitudinea de elemente implicate în buna funcționare a unității neurovasculare, cât și numeroasele mecanisme de lezare a integrității acesteia, cu molecule ce prezintă expresie temporală variabilă, fac dificilă identificarea unor biomarkeri unici predictivi ai evoluției nefavorabile la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice cu/fără tratament trombolitic și justifică continuarea efectuării cercetărilor în domeniu.

### **1.2.2. Neuroinflamația**

Blocarea aportului sanguin cerebral generează un șir de reacții inflamatorii – neuroinflamație, care, în mod secundar, duc la afectarea integrității barierei hematoencefalice și respectiv cresc riscul pentru TH [8]. Elementele principale care participă la aceste reacții sunt chemokinele, citokinele inflamatorii, celulele inflamatorii și complementul.

Chemokinele acționează preponderent prin atragerea/recrutarea celulelor inflamatorii periferice – monocite, macrofage, neutrofile. La rândul său, neutrofilele eliberează mediatori pro-inflamatori, specii reactive de oxigen, dar și MMP-9. Într-o veritabilă „avalanșă” biochimică MMP-9 atrage în mod consecutiv alte leucocite care vor elibera ulterior MMP-9, determinând lezarea BHE [34].

Totuși, celulele inflamatorii (monocite/macrofage) nu au doar efect negativ – lezional post-infarct cerebral. Studii fundamentale, efectuate pe șoareci, demonstrează rolul acestor elemente celulare în menținerea integrității unității neurovasculare și, respectiv, în prevenirea TH. Efecte similare, de protecție contra TH, au prezentat trombocitele și limfocitele T-memorie [8,35]. Pe lângă participarea la formarea trombilor, s-a demonstrat faptul că trombocitele pot regla atragerea leucocitelor, dar și permeabilitatea vasculară, reducând astfel rata de TH [8]. În studiul realizat de Luo et al. (2019), infuzia plachetară la șoareci trombocitopenici a redus semnificativ lezarea BHE mediată de rt-PA, scăzând incidența TH și sporind funcționalitatea subiecților [36].

Principalii mediatori inflamatori eliberați în caz de infarct cerebral, conform datelor bibliografice, sunt interleukinele-1, -6, cât și TNF. Cu toate că, la etapa inițială, citokinele au rol chemoatractiv pentru leucocite, unele citokine (IL-6, TNF) pot reduce sinteza de MMP-9 [37], scăzând astfel și riscul pentru transformare hemoragică.

Un alt factor implicat în răspunsul inflamator post-infarct cerebral este complementul. Inhibarea acestui mediator, conform studiilor fundamentale, poate reduce volumul AVC-ului

ischemic cerebral, deficitul funcțional, activarea endotelială, cât și migrarea leucocitelor în faza acută [8]. În caz de aplicare a tratamentului trombolitic cu rt-PA, a fost demonstrat faptul că are loc scindarea plasmin-dependentă a complementului C3, ducând la sporirea permeabilității endoteliale, iar inhibarea farmacologică a receptorilor C3a ameliorează edemul cerebral și TH determinată de rt-PA [8,38].

### **1.2.3. Metaloproteinazele matriciale**

Metaloproteinazele matriciale reprezintă proteaze zinc și calciu dependente, care pot degrada proteinele structurale din cadrul matricei extracelulare, participă la remodelarea vasculară, dar și neovascularizare [8,39].

De la prima descriere a acestor enzime la începutul anilor '60 ai secolului trecut de către Gross și Lapière (studiul rolului MMP în resorbția cozii mormolocilor), au fost identificate 28 de subtipuri de metaloproteinaze matriciale, inclusiv 21 cu expresie în țesuturile umane [40–43].

În dependență de substratul pe care acționează, MMP au fost grupate în următoarele clase:

1. colagenaze (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18);
2. gelatinaze (MMP-2, MMP-9);
3. stromelizine (MMP-3, MMP-10, MMP-11);
4. matrilizine (MMP-7, MMP-26);
5. MMP de tip membranar (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25) și
6. alte forme (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-23, MMP-27, MMP-28) [41,44].

Într-o cercetare bibliografică realizată în 2021, am evidențiat faptul că MMP-2 și MMP-9 sunt cel mai frecvent studiate în contextul prognosticului infarctelor cerebrale [43].

Numeroase studii fundamentale demonstrează faptul că MMP-9 are un rol important în lezarea integrității BHE, iar majorarea nivelului de MMP-2 este asociat cu o sporire a afectării proteinelor joncțiunilor strânse, membranei bazale, dar și a neuronilor în perioada post-ischemie cerebrală [8]. Rezultate similare, demonstrate în mod indirect, au fost obținute de către Suofu et al. (2012), când la șoarecii cu deficiență de MMP-2 s-a constatat o rată redusă a TH post-infarct cerebral [45].

Drept expresie temporală, concentrația serică a MMP-9 este majorată în faza acută a tuturor tipurilor de AVC, cu expresie maximă în intervalul de 12-48h post-AVC, iar MMP-2 are valori mai mari în cazul infarctelor cerebrale dezvoltate prin mecanism cardioembolic [40,46], dar și valori maxime mult mai precoce – primele 3h post-infarct cerebral, după care nivelul plasmatic al acestora scade progresiv [47].

Pe lângă acțiunea proteolitică și respectiv distructivă asupra BHE, MMP-2 și -9 prezintă și acțiune pro-inflamatorie, care s-a dovedit a avea un rol determinant important pentru friabilitatea

și ruperea plăcilor aterosclerotice, drept factor etiopatogenetic în mecanismul infarctelor cerebrale aterotrombotice [48].

Atât MMP-2, cât și MMP-9 sunt sintetizate sub formă inactivă, fiind necesară clivarea unui domeniu peptidic pentru ca acestea să devină funcționale. Mai mult ca atât, activarea MMP-9 este realizată inclusiv de către alte metaloproteinaze active, ca MMP-2 și MMP-3 [49,50].

Data fiind acțiunea asupra BHE, MMP-9 și MMP-2 au fost studiate drept factori cauzali/predictivi ai TH post-infarct cerebral, MMP-9 prezentând rezultate promițătoare, fiind stabilit, în unele studii fundamentale și clinice, drept factor de predicție independent pentru TH [9,49].

După cum menționam în sub-capitolul **Lezarea integrității structurale a barierei hematoencefalice**, nivelul MMP-9 este majorat după administrarea tratamentului trombolitic medicamentos cu rt-PA, corelând cu un risc majorat de TH post-AVC ischemic. Conform rezultatelor publicate de către Maria Ramos-Fernandez et al. (2011), după analiza a 22 de studii clinice cu un număr total de 3289 pacienți la care s-a măsurat nivelul plasmatic de MMP-9 până la aplicarea tratamentului trombolitic, MMP-9 poate prezice dezvoltarea TH post-infarct cerebral [43].

În aceeași ordine de idei, cantități mai mari de  $\geq 140$  ng/ml ai MMP-9 în primele 24h după AVC-ul ischemic au avut rol predictiv negativ pentru TH [46,51,52]. În cercetarea efectuată de către Ciobanu N. (2020), valorile  $\geq 10$  ng/ml corelau cu o evoluție nefavorabilă a pacienților cu infarct cerebral, inclusiv prin sporirea ratei TH [53].

### **1.3. Factori de risc și de predicție pentru transformarea hemoragică a infarctului cerebral**

#### **1.3.1. Parametrii clinici asociați cu risc sporit de TH a AVC-ului ischemic acut**

##### *Vârsta*

Înaintarea în vârstă reprezintă unul din cunoscuții factori de risc pentru apariția unui infarct cerebral [2]. În mod previzibil, conform datelor din literatură, TH este mai frecventă la pacienții cu o vârstă mai înaintată [27,54]. Majoritatea studiilor efectuate asupra influenței vârstei și riscul de a dezvolta TH în caz de AVC ischemic, vizează pacienții supuși terapiei specifice prin tromboliză și doar un număr semnificativ redus de studii analizează pacienții cu tratament simptomatic. Cu toate că vârsta înaintată servește drept factor de risc independent pentru TH, aceasta nu este și un factor predictiv important pentru această complicație (studiul NINDS rt-PA). De asemenea, conform studiului IST-3 (eng. *Third International Stroke Trial*), care a inclus un număr mare de pacienți vârstnici (53% cu vârsta  $>80$  ani), riscul TH post-alteplază nu este

semnificativ mai mare la pacienții mai mari de 80 de ani versus pacienții cu vârsta mai mică de 80 de ani [4,13,15,20,25,55].

Un studiu recent asupra factorilor de risc și predictivi pentru TH post-AVC ischemic, realizat de către Pande et al. (2020) - studiu retrospectiv cu includerea a 527 de pacienți cu AVC ischemic pe durata a 9 ani: 2008-2017, demonstrează totuși că pacienții cu TH au o vârstă mai mare - 68,4 ani vs 65,4 ani la pacienții fără TH ( $p=0.027$ ) [56].

#### *Subtipul cardioembolic al infarctului cerebral. Fibrilația atrială.*

Conform clasificării etiopatogenetice a accidentelor vasculare cerebrale, cea mai mare rată de transformare hemoragică o prezintă pacienții cu AVC ischemic de tip cardioembolic, aceasta fiind de 5% în perioada precoce (<24h) și încă 10% adiționale, pe parcursul a câteva zile post-AVC, fiind sporită de utilizarea anticoagulantelor orale. TH este întâlnită destul de frecvent la pacienții cu infarct cerebral criptogen, fiind excepțională la pacienții cu AVC lacunar [4,19,20].

Fibrilația atrială (FA) se asociază atât cu o evoluție clinică mai rea a pacienților cu infarcte cerebrale, cât și cu o rată mai mare de TH [27]. În studiul prospectiv realizat de către Paciaroni et al. (2008), cu includerea a 1125 de pacienți cu AVC ischemic, 8,7% din pacienți (98/1125) au dezvoltat TH precoce. La pacienții cu TH s-a înregistrat o pondere mai mare a fibrilației atriale (29/98, 29.6% versus 189/1027, 18.4%;  $p=0.01$ ), dar și a subtipului cardioembolic de infarct cerebral (51/98, 52.0% versus 249/1027, 24.2%;  $p < 0.0001$ ) [20].

AVC-ul de tip cardioembolic este atât factor de risc, cât și predictiv pentru dezvoltarea TH post-AVC ischemic, chiar și fără tratament trombolitic, cu o rată a riscului de 2.36; 95% CI 1.44 - 3.68 [27,57].

#### *Hipertensiunea arterială*

Hipertensiunea arterială (HTA) sistemică reprezintă unul din principalii factori de risc modificabili pentru dezvoltarea unui AVC, iar reducerea valorilor acesteia cu doar 5-6 mmHg poate scădea rata infarctelor cerebrale cu până la 42% [2,27]. Atât istoricul de HTA sistemică, cât și prezența hipertensiunii arteriale pe durata primelor 24 de ore de la debutul simptomelor infarctului cerebral, corelează cu un risc sporit de TH (studiile *EPITHET – Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*, *ECASS II* ș.a.) [4,25,58].

Valori majorate ale TA sistemice pot afecta peretele vascular, dereglând vascularizarea prin colaterale, autoreglarea diametrului vascular, dar și lezând BHE, ceea ce determină, în mod secundar TH [59].

Studii recente au fost orientate asupra valorilor TA, dar și mai important, asupra variabilității TA, în context de aplicare a tratamentului trombolitic [27]. În studiul ce a inclus 461 de pacienți cu AVC ischemic acut tratați cu rt-PA, Liu et al. (2016), au stabilit faptul că variabilitatea mare a valorilor TA în primele 6 ore de la aplicarea tratamentului trombolitic

medicamentos era asociat cu un risc major de TH, îndeosebi pentru formarea de hematoame parenchimotoase [60].

Având drept obiectiv reducerea TH post-tromboliză, au fost realizate studii în care protocolul de cercetare prevedea controlul mai strict al valorilor TA post-rt-PA, obținând rezultate promițătoare de reducere a ratei de TH [27].

În același timp, scăderea frecvenței TH pe fundal de control viguros al TA (130-140 mmHg versus <180 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică), nu a influențat rata de recuperare funcțională la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral conform scalei Rankin modificate (mRS) - studiul ENCHANTED [61].

#### *Diabetul zaharat*

Un alt factor de risc modificabil important pentru AVC, dar și factor de prognostic pentru TH este diabetul zaharat (DZ), drept entitate nozologică în sine, dar și statutul hiperglicemic la internare al pacientului cu infarct cerebral [2,21,27]. Într-un studiu retrospectiv efectuat anterior, cu includerea a 415 pacienți cu infarct cerebral, am obținut date similare cu cele din literatură, cu o rată mai mare a pacienților cu hiperglicemie la internare în grupul cu TH versus cei fără TH (52,94% versus 50,51%) [62].

Pentru elucidarea mecanismelor prin care hiperglicemia/diabetul zaharat pot determina TH post-AVC ischemic au fost efectuate numeroase studii fundamentale, observându-se tendința de lezare a BHE mai accentuată la rozătoarele cu hiperglicemie, cât și o reacție neuro-inflamatorie exagerată – mecanisme ce duc la dezvoltarea TH post-infarct cerebral, cât și la un răspuns terapeutic mai slab [27].

În studiul realizat de către Paciaroni et al. (2008), asupra factorilor de risc pentru TH, autorii au observat o legătură lineară, direct-proporțională a valorilor glicemiei și TH, în mod particular – cu hematoamele parenchimotoase, după cum urmează: ponderea TH de tip hematom parenchimos era 2,1% la o glicemie <110 mg/dl (6,1 mmol/l), 3,6% la pacienții cu hiperglicemie cuprinsă între 110 și 149 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l) și 6,4% la o hiperglicemie >150 mg/dl (>8,3mmol/l) [57].

Un studiu recent asupra factorilor de risc pentru TH după trombectomie la pacienți cu AVC ischemic acut (633 de pacienți în total), de asemenea a înregistrat valori semnificativ mai mari ale glicemiei la internare la pacienții care ulterior au dezvoltat TH, comparativ cu pacienții fără TH [63].

*Istoricul de tabagism, consum exagerat de alcool și masa corporală majorată* prezintă o rată înaltă de asociere cu apariția unui AVC, dar și cu riscul pentru TH post-infarct cerebral, conform datelor bibliografice [27,54,64].

În studiul prospectiv efectuat de către Sun et al. (2020), care a inclus 306 pacienți cu AVC ischemic acut tratați cu rt-PA în primele 4,5h de la debutul simptomelor, s-au înregistrat 52 de cazuri de TH. La compararea factorilor de risc în cele 2 loturi de cercetare, autorii au notat că indicele masă-corp (IMC) mai mare și istoricul de tabagism prezentau corelații statistic semnificative pentru prognosticul TH post-infarct cerebral:  $IMC=24.58\pm 3.21$  la pacienții din grupul cu TH versus  $22.26\pm 2.62$ ,  $p<0.0001$ , la cei fără TH, cât și istoricul de tabagism – 21 pacienți în grupul cu TH (0.4) versus 48 pacienți fără TH (0.19),  $p=0.0007$  [54].

În același timp, o meta-analiză extinsă, cu includerea a 65 de studii clinice prospective care au studiat factorii de risc asociați cu TH, realizate în perioada 1985-2017 și un număr sumăr de 17.259 de pacienți, nu au găsit corelații statistic semnificative dintre tabagism, abuz de alcool și rata de TH a infarctelor cerebrale [21].

### **1.3.2. Tratamentul pre- și post-eveniment ischemic cerebral**

#### *Remediile antiagregante*

Tratamentul cu preparate antiagregante, în particular cu acid acetilsalicilic, este una din măsurile profilactice principale, atât pentru apariția primului AVC (profilaxie primară), cât și a celor repetate (profilaxie secundară). Conform datelor bibliografice, riscul unui AVC repetat este diminuat cu 20-25% după aplicarea tratamentului antiagregant cu aspirină [6,27].

Utilizarea acidului acetilsalicilic în primele 48 de ore de la debutul manifestărilor clinice la pacienții cu AVC ischemic la care nu s-a aplicat terapia specifică prin tromboliză, este sigură, efectivă în prevenția evenimentelor ischemice ulterioare, fiind asociată cu o recuperare funcțională mai bună la distanță. În cazul pacienților trombolizați, rezultatele prezintă unele controverse. Cu toate că majoritatea studiilor atestă o frecvență ușor mai mare de TH la pacienții cu AVC ischemic și tratament antiagregant până la infarctul cerebral, acești pacienți prezintă și o recuperare funcțională, de asemenea, mai bună față de pacienții fără antiagregante [4,13,65–67].

În studiul retrospectiv realizat de Pande et al. (2020), care a inclus în total 527 de pacienți cu AVC ischemic și care a avut drept scop evidențierea factorilor de risc pentru transformarea hemoragică post-infarct cerebral, a fost stabilit faptul că tratamentul antiagregant până la infarctul cerebral era asociat cu o rată mai mare de TH post-AVC. Din 527 de pacienți, 129 au primit acid acetilsalicilic anterior AVC-ului, dintre care 39 (30,2%) au dezvoltat TH [56].

Conform studiilor analizate, utilizarea combinată a aspirinei și clopidogrelului până la infarctul cerebral majorează riscul dezvoltării TH după aplicarea alteplazei intravenoase: 13,4% cazuri de TH la utilizarea ambelor remedii, conform studiului SIST-ISTR (eng. *Safe Implimentation of Thrombolysis in Stroke – International Stroke Register*) și 20,6% cazuri de TH simptomatică în studiul SAINT (eng. *Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment*)[4].

Studiul randomizat CHANCE (eng. *Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events*) a inclus un număr impunător de pacienți (5170 persoane) cu AVC ischemic minor sau atacuri ischemice tranzitorii (AIT) cu risc major în ultimele 24 de ore, care au fost repartizați în două loturi de cercetare: pacienți tratați cu aspirină (75 mg) plus placebo timp de 90 de zile și pacienți cu dublă-terapie antiagregantă (clopidogrel 300 mg în prima zi, ulterior 75 mg/zi plus aspirină 75 mg) timp de 21 de zile. Rezultatele cercetării au demonstrat o reducere semnificativă a recurențelor de AVC în grupul cu terapie combinată versus monoterapie, fără o sporire semnificativă a riscului pentru TH [68].

Un studiu clinic randomizat ulterior a extins durata administrării terapiei antiagregante duble până la 90 de zile la pacienții cu AIT cu risc major (4881 de pacienți incluși), observându-se o rată mai mare a complicațiilor hemoragice, inclusiv TH simptomatică, la acești pacienți (0.9% - 23 pacienți) versus pacienții care au primit aspirină în monoterapie (0,4% - 10 pacienți) [69].

Datele bibliografice sunt limitate în ce privește terapia combinată antiagregantă la pacienții cu AVC de severitate medie și mare (un scor NIHSS mai mare de 4 la internare). În reviuul sistematizat al literaturii realizat de Thomas et al. (2021) este menționat un studiu de cohortă cu includerea a 377 de pacienți la care nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative între grupurile de mono- versus dublă terapie antiagregantă, la pacienții cu AVC moderat și sever [27].

În același timp, este important a reține faptul că administrarea de remedii antiagregante în primele 24h post-alteplază este contraindicată, or acestea sporesc ponderea cazurilor de TH a AVC ischemic. Aceste date au fost confirmate de studiul randomizat ARTIS (eng. *Antiplatelet therapy in combination with Rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke*), care a cercetat potențialul de îmbunătățire a recuperării pacienților cu AVC ischemic tratați prin tromboliză la administrarea precoce (la 90 min de la începutul injectării alteplazei) a 300 mg aspirină intravenos (pentru evitarea teoretică a re-ocluziei, primar determinată de activarea trombocitelor) [70]. Studiul a fost prematur stopat, date fiind cazurile multiple de TH printre pacienții incluși în cercetare: 4,3% în grupul alteplază-aspirină versus 1,6% în grupul alteplază-placebo. Mai mult ca atât, studiul efectuat nu a constatat o ameliorare funcțională semnificativ mai bună la pacienții din lotul de lucru (54%) față de pacienții din grupul de control (57,2%) [4,19,70].

#### *Remediile anticoagulante*

Conform mai multor studii de analiză a eficacității și siguranței tratamentului cu anticoagulante orale în caz de AVC ischemic de tip cardioembolic, aceste remedii medicamentoase sporesc semnificativ rata TH simptomatice, dar sunt asociate cu aceeași pondere a cazurilor de deces și dizabilitate, în comparație cu alte preparate antitrombotice



[4,58,71]. Totuși, administrarea remediilor anticoagulante în perioada post-AVC ischemic, mai ales în cazul infarctelor extinse, necesită a fi temporizată, în perspectiva stabilizării BHE și reducerii riscului de TH [4,13,72].

Prabhakaran et al. (2010) au analizat riscul apariției TH simptomatice la pacienții tratați cu alteplază și care primeau anticoagulante orale la momentul dezvoltării infarctului cerebral, determinând un risc de 10 ori mai mare la pacienții la administrarea intravenoasă, intra-arterială a alteplazei sau la efectuarea trombectomiei mecanice [73]. În studiul realizat de Pande et al. (2020), 23 din 527 de pacienți au primit tratament anticoagulant cu antagoniști ai vitaminei K până la infarctul cerebral, dintre care 14 (60,9%) au dezvoltat TH [56].

Actualmente, o serie nouă de remedii anticoagulante, ca inhibitorul direct al trombinei – dabigatran și inhibitorii factorul Xa – rivaroxaban și apixaban, servesc drept alternativă efectivă și sigură de prevenție a AVC-ului la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară. Studii fundamentale au stabilit faptul că aceste remedii sunt sigure pentru administrarea la șoareci în perioada pre-AVC ischemic, chiar și în cazul utilizării ulterioare a alteplazei [4,19].

#### *Tratamentul hipolipemiant*

Inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductazei – statinele, sunt utilizate în prevenția primară și secundară a bolilor cerebro-vasculare prin reducerea nivelului de colesterol seric. Acțiunea statinelor este una multimodală, cu efect antiinflamator, antioxidant, inhibitor al agregării trombocitelor, de stabilizare a plăcilor aterosclerotice, de ameliorare a funcției endoteliale vasculare [21,74].

Datele din literatura de specialitate sunt controversate privind legătura dintre administrarea statinelor la pacienții cu AVC ischemic și riscul pentru transformare hemoragică.

Studii preclinice efectuate pe șoareci și șobolani au demonstrat că, atât simvastatina, cât și atorvastatina, fiind administrate până la tratamentul trombolitic cu t-PA pentru infarctul cerebral indus la animale prin ocluzia arterei cerebrale medii, au redus expresia MMP-9, infiltrația neutrofilică, lezarea BHE și au micșorat astfel rata de TH în grupurile studiate [74]. Rosuvastatina, la rândul său, a demonstrat capacitatea de a preveni activarea astrocitelor și microgliei, cu scăderea eliberării de factori inflamatori, care, în mod consecutiv, duce la o rată mai mică de afectare a integrității barierei hematoencefalice și transformare hemoragică post-infarct cerebral [75].

În același timp, studiile clinice publicate [21,76] indică faptul că tratamentul cu statine reprezintă un factor de risc pentru transformarea hemoragică, mai ales la pacienții care au primit tratament trombolitic medicamentos.

În reviuul sistematic și meta-analiza efectuată de către Guo et al. [77] publicată în 2021 și care a inclus analiza a 22 de studii observaționale cu un număr total de 17,554 de pacienți, de

asemenea, s-a înregistrat o rată mai mare de TH, per general, cu 21% la pacienții ce primeau statine până la evenimentul ischemic cerebral și cu 31% mai multe cazuri de transformare hemoragică simptomatică (asociată cu o agravare clinică neurologică). Totuși tratamentul hipolipemiant pre-stroke nu corela, conform datelor studiului, cu mortalitatea la 3 luni distanță, recuperarea funcțională favorabilă sau independența funcțională la 3 luni post-AVC. Un moment important spre a fi menționat este faptul că la pacienții cu infarcte cerebrale la care tratamentul cu statine a fost inițiat pe durata spitalizării, au fost înregistrate mai puține cazuri de TH simptomatică, mortalitate mai mică la 3 luni distanță, dar și o probabilitate mai mare pentru o recuperare funcțională favorabilă sau independență funcțională la 3 luni post-stroke.

#### *Tratamentul hipoglicemiant*

În studiul retrospectiv efectuat de un grup de cercetători italieni publicat în 2022 [78], care a inclus 1219 pacienți cu infarct cerebral a fost analizată legătura dintre hiperglicemie/diabet zaharat și evoluția ulterioară a pacienților. Scopul studiului a fost de a stabili dacă hiperglicemia este doar un epifenomen/reacție la stres pe fundal de ischemie cerebrală, fără consecințe ulterioare sau prezintă consecințe asupra evoluției pacienților. Cohorta de studiu a fost împărțită în 4 subgrupuri, prognosticul cel mai nefavorabil fiind observat în grupul pacienților cu hiperglicemie la internare, comparativ cu subiecții normo-glicemici și/sau diabetici până la AVC.

În aceeași ordine de idei, raportul hiperglicemiei de stres, calculat prin raportul dintre glicemia *à jeun* și hemoglobina glicozilată de la internare, a fost analizat într-un studiu prospectiv, cu o cohortă de 287 de pacienți cu AVC ischemic acut, pentru a studia corelația dintre acest raport și riscul pentru TH post-AVC [79]. Autorii au stabilit o corelație direct-proportională a valorilor raportului glicemie/HbA1c și riscul pentru TH, la pacienții din quartilele superioare riscul fiind de 68.4% versus 39.1% în quartilele inferioare și o rată a probabilității ajustată – OR (eng. *odds ratio*), de 2.320; 95% interval de încredere (CI), 1.207-4.459;  $P=0.012$  [79].

În mod intuitiv, tratamentul hipoglicemiant și normalizarea valorilor glicemiei ar trebui să prezinte o legătură invers proporțională cu riscul pentru evoluție nefavorabilă și TH la pacienții cu AVC ischemic acut.

În studiul clinic randomizat SHINE (eng. *Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort*) cercetătorii și-au propus să evalueze efectul managementului hipoglicemiant (cu insulină) intensiv versus standard, asupra evoluției pacienților cu AVC ischemic acut (internați în primele 12h de la debutul simptomelor) și la care s-a stabilit un statut hiperglicemic cu/fără istoric de diabet zaharat [80]. Studiul a inclus 1151 de pacienți și nu a stabilit diferențe semnificative între grupul de pacienți tratați intensiv cu insulină în primele 72h, față de cei din grupul standard, în ce

privește evoluția favorabilă la 90 de zile post-infarct cerebral (riscul relativ 0.97; 95% CI, 0.87-1.08, P = 0.55).

Studiul britanic GIST-UK (eng. *UK Glucose Insulin in Stroke Trial*) a obținute rezultate similare studiului SHINE [81].

În meta-analiza realizată de Belloio et al. (2014) au fost analizați pacienți cu AVC ischemic acut din 11 studii clinice randomizate (1583 de participanți în total), în vederea stabilirii rolului controlului intensiv al glicemiei, cu insulină, în primele 24 de ore de la debutul simptomelor. Rezultatele obținute au fost descurajatoare, or scăderea intensivă a glicemiei, conform rezultatelor analizei, s-a asociat cu o evoluție nefavorabilă, cu o rată mai mare de dizabilitate și mortalitate [82].

Rămâne a fi incertă legătura dintre tratamentul intensiv al hiperglicemiei în faza acută a AVC-ului ischemic și rata TH post-infarct cerebral, dar studiile care au analizat legătura dintre tratamentul cu antidiabetice orale până la evenimentul ischemic cerebral și evoluția post-stroke la acești pacienți, nu au găsit diferențe statistice semnificative între loturile comparate [83,84].

Astfel, într-un studiu efectuat pe 1919 pacienți (Westphal et al., 2020) cu infarct cerebral tratați cu rt-PA, au fost analizate corelațiile dintre medicația anterioară evenimentului ischemic cerebral și evoluția după AVC, inclusiv rata TH [84]. Rezultatele studiului indică la o evoluție net-superioară a pacienților care au primit anterior tratament cu metformină pentru a controla valorile glicemiei, pe fundal de diabet zaharat, exprimată prin scor NIHSS mai mic la internare ( $10.0 \pm 6.7$  versus  $11.3 \pm 6.5$ ), funcționalitate mai bună (scala mRS 0-2 puncte) la 3 luni post-AVC, dar și mortalitate mai mică (12.5% vs 18%). În același timp, rata TH simptomatice a fost similară la pacienții cu și fără pre-tratament cu antidiabetice orale [84].

Rezultate similare au fost obținute și de Akhtar et al. (2022) cu o cohortă de circa 5000 (4897) de pacienți cu AVC ischemic acut analizați [83].

În același timp, alte studii, inclusiv studiul efectuat de către Ingrid et al. (2022), demonstrează rezultate contrarii în ce privește tratamentul cu ADO și evoluția ulterioară a pacienților cu AVC ischemic [85]. Utilizând datele din registrul național suedez *Sveus*, autorii au analizat datele a 35913 pacienți cu AVC ischemic acut, observând o asocierie invers proporțională, cu o evoluție nefavorabilă la pacienții care au primit până la infarctul cerebral medicamente antihipertensive, antidiabetice orale, anticoagulante orale și antidepresante, dar cu o evoluție mai bună la pacienții cu pre-tratament ce includea statine și AINS [85]. Rata TH nu a fost stabilită drept obiectiv de cercetare în acest studiu.

### *Tratamentul antihipertensiv*

Datele bibliografice sunt limitate în ce privește legătura dintre tratamentul anterior infarctului cerebral cu remedii antihipertensive și riscul pentru TH post-stroke.

Studiile existente reflectă evoluția post-AVC, prin severitatea infarctului cerebral la internare, mortalitatea la externare și recuperarea la 3 luni distanță [86–88]. De exemplu, pre-tratamentul cu beta-blocante nu prezintă corelație cu severitatea infarctului cerebral sau evoluția post-stroke a acestor pacienți [86,89].

Conform resurselor bibliografice, administrarea anterioară de remedii blocante de calciu sau beta-blocante nu influențează mortalitatea la 30 de zile distanță, atât la pacienții cu AVC ischemic, cât și la cei cu AVC hemoragic [90].

Într-o analiză ulterioară (post-hoc) a pacienților incluși în studiul BP-TARGET (eng. *Blood Pressure Target in Acute Stroke to Reduce Hemorrhage After Endovascular Therapy*), a fost analizat rolul terapiei antihipertensive anterioare la pacienții cu AVC ischemic acut supuși intervenției de revascularizare endovasculară [91], autorii evidențiind diferențele între persoanele care au primit remedii antihipertensive cu acțiune inhibitoare asupra sistemului renin-angiotensină (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor angiotensinei, beta-blocante) versus alte grupuri de preparate antihipertensive (blocante de canale de calciu, diuretice). În acest context, s-a observat că, pacienții cu infarct cerebral și tratament antihipertensiv pre-stroke cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină, aveau un AVC de severitate mai mică la internare, cât și o rată mai mică a complicației prin transformare hemoragică a focarului ischemic cerebral la 24h de la debut. Aceeași pacienții – din lotul activ - aveau o tendință mai bună a scorului NIHSS la 24h față de pacienții cu diuretice și/sau blocante de canale de calciu drept pre-tratament al hipertensiunii arteriale [91].

### **1.3.3. Parametrii imagistici**

#### *Tomografia computerizată*

La pacienții cu AVC ischemic acut, la care nu se aplică tratament specific trombolitic, drept factor de risc independent pentru TH servește hipodensitatea identificată pe CT în perioada precoce de manifestare a simptomelor clinice (<6h). Cea din urmă are o rată de predicție pozitivă a HT în circa 77% din cazuri, iar absența acesteia – o rată de predicție negativă a HT de 94% [4,16,25].

La pacienții cu infarct cerebral la care se aplică tratament trombolitic, a fost dovedită importanța predictivă a semnelor precoce de ischemie (SPI) pe CT și riscul de dezvoltare a TH. Conform studiului NINDS, drept SPI era stabilită prezența a cel puțin uneia din următoarele schimbări imagistice: nediferențierea dintre substanța albă și cenușie, hipodensitatea țesutului

cerebral și compresia spațiilor subarahnoidiene. În cadrul aceluiași studiu, prezența SPI pe CT, pe durata primelor 3 ore de la debutul simptomelor, nu corela cu o sporire a ratei TH la pacienții cu aceste manifestări imagistice în comparație cu pacienții fără modificări imagistice precoce, chiar dacă teritoriul vascular afectat era de mai mult de o treime din teritoriul de irigație a arterei cerebrale medii [4,13].

Conform unui studiu ulterior efectuat, utilizând scala de diagnostic imagistic ASPECTS (eng. *Alberta Stroke Programme Early CT scale*), pacienții cu un scor de 7 puncte și mai puțin (din maximum 10 puncte) nu prezentau o sporire a riscului pentru TH simptomatică [92]. Totuși, rezultatele altor studii mai recente demonstrează importanța dimensiunilor teritoriului vascular implicat în dezvoltarea TH simptomatice succesive, pacienții cu afectarea a mai mult de o treime din teritoriul arterei cerebrale medii prezentând o incidență sporită de TH simptomatică, în comparație cu pacienții cu afectarea unei suprafețe vasculare mai mici de o treime din teritoriul de vascularizare cerebrală a arterei cerebrale medii [16,93].

În intervalul de 3-6 h de la debutul simptomelor clinice, corelația dintre manifestările pe CT primară și riscul pentru TH s-a dovedit a fi mai sugestivă. În studiul ECASS-II, prezența SPI corela direct cu riscul pentru TH, inclusiv cea simptomatică (în baza unui scor ASPECTS  $\leq 7$  puncte). Rezultate similare au fost obținute în cadrul studiului PROACT II (eng. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II*), cât și în studiile ce includeau pacienți la care s-a efectuat tromboliză intra-arterială în fereastra terapeutică de 4 h [4,19,25].

Dintre alți factori imagistici predictivi pentru TH, care pot fi evidențiați prin tomografie computerizată, menționăm leucoaraiosa și hiperdensitatea arterială. Zou et al. (2013) au evidențiat rolul predictiv al hiperdensității arteriale pe tomografia computerizată nativă pentru TH simptomatică la pacienții tratați prin tromboliză medicamentoasă [94].

Studiile efectuate asupra sensibilității tomografiei computerizate în regim de perfuzie drept instrument de predicție a TH versus imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) regim DWI (eng. *diffusion-weighted imaging*), indică la o valoare net inferioară a CT-perfuziei drept instrument imagistic de evaluare a infarctelor cerebrale acute și hiperacute, metodele CT-perfuzie și IRM-DWI nefiind comparabile ca sensibilitate, dar ar putea servi drept alternativă în lipsa metodelor mai sensibile [95,96].

Cercetările recente din domeniu valorifică metoda imagistică prin CT-perfuzie, în context de selectare a pacienților cu beneficiu potențial în urma tratamentului de revascularizare mecanică, aplicând programe noi ce integrează atât faza tisulară, cât și cea vasculară (angiografia prin CT), obținând rezultate promițătoare, atât în studiile internaționale [97–99], cât și cele realizate la nivel național [100].

*Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară* este un instrument imagistic mai sensibil pentru detectarea TH post AVC ischemic în comparație cu CT. Sensibilitatea acesteia crește odată cu aplicarea regimurilor particulare de investigare, și anume, a gradientului echo, care are afinitate pentru produsele metabolismului elementelor sanguine, în special pentru deoxihemoglobină și hemosiderină. Totuși, aceste metode au o rată semnificativă de rezultate fals-pozitive fiind necesar un protocol detaliat, incluzând, în mod succesiv, regimurile FLAIR, DWI și gradientul echo pentru a depista TH veritabilă [4,13].

Alți factori imagistici, cu efect predictiv pentru TH post tratament trombolitic, servesc markerii permeabilității BHE, dar și prezența microhemoragiilor clinic silențioase (MCS), cu toate că rolul acestora din urmă rămâne a fi controversat. În studiul realizat de echipa de cercetători Dannenberg S. et al. (2014), ce a inclus analiza prin IRM cerebrală a 326 pacienți, numărul de MSC era direct proporțional cu riscul de TH [4,65,101,102].

#### **1.3.4. Biomarkerii plasmatici**

##### **Markeri ai dereglării metabolismului glicemic și lipidic**

*Hiperglicemia* este un factor predictiv important al TH simptomatice și al prognosticului nefavorabil la pacienții cu AVC ischemic acut tratați cu alteplază, conform rezultatelor studiului CASES (eng. *Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study*) [19]. Rezultate similare au fost obținute și în cadrul unui studiu retrospectiv efectuat în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie asupra pacienților cu AVC ischemic tratați în această instituție în anul 2013. Astfel, 4,1% (9 din 415 pacienți) au prezentat TH, toți pacienții având valori majorate ale glicemiei la internare, în comparație cu lotul de control. Nu putem însă omite rezultatele altor studii, inclusiv cel efectuat de către Meuer et al. (2011), care nu au stabilit o astfel de corelație [4,103].

Cercetări efectuate asupra pacienților cu AVC ischemic, cu sau fără terapie trombolitică în perioada acută, evidențiază rolul *concentrației reduse de colesterol* plasmatic, îndeosebi de LDL (eng. *low-density lipoprotein*) colesterol la internare (cu sau fără tratament hipolipidemiant anterior), drept factor de risc pentru TH [4,19,104].

##### *Markeri ai activității pro-inflamatorii*

La toate etapele din fiziopatogenia accidentelor vasculare cerebrale ischemice, începând cu fazele precoce legate de ocluzia vasului până la etapele tardive de reparație și regenerare tisulară, se înregistrează activarea elementelor și proceselor neuroinflamatorii [74,105].

Astfel, în faza incipientă a infarctelor cerebrale, se înregistrează o majorare a moleculelor de adeziune, a citokinelor pro-inflamatorii, cât și o creștere a infiltrării cu leucocite (neutrofile, monocite, limfocite) a zonei cerebrale ischemizate. Activitatea neutrofilelor duce la afectarea

BHE prin două mecanisme principale de acțiune: 1. eliberarea de specii reactive de oxigen, care induc producerea radicalilor liberi, care duc la peroxidarea lipidelor, lezarea membranelor celulare, apoptoza celulară și respectiv distrugerea BHE; 2. eliberarea de metaloproteinaze matriceale, neutrofilele fiind sursa principală de MMP-9 intracerebrale post-stroke, care are un rol direct în lezarea membranei bazale a BHE, respectiv în dereglarea integrității acesteia [74,105].

Un alt moment patogenetic important este faptul că rt-PA, de asemenea, stimulează eliberarea de MMP din neutrofile prin degranularea acestora, ceea ce sporește riscul de TH post-tratament trombolitic. Studiile fundamentale au demonstrat valori maxime ale produselor de degranulare a neutrofilelor (MMP-9, elastaza neutrofilică, mieloperoxidaza) în primele ore post-rt-PA, iar administrarea anticorpilor anti-neutrofilici până la tratamentul trombolitic s-a asociat cu un număr redus de neutrofile recrutate în regiunea cerebrală ischemizată, dar și cu o frecvență mai mică a cazurilor de TH [74].

Rezultatele studiilor pre-clinice au fost translate în studii clinice care au confirmat faptul că la pacienții cu stroke tratați prin tromboliză medicamentoasă, numărul mare de neutrofile plasmatică și raportul neutrofile/limfocite (RNL) majorat, se asociază cu majorarea numărului de complicații prin TH, dar și cu prognosticul nefavorabil la 3 luni distanță [105].

În studiul recent realizat de către Li et al. (2022), au fost analizate valorile raporturilor RNL și RLM (raport limfocite/monocite) pre-tratament trombolitic, la 24 și 48h post-tratament, pentru a stabili o posibilă corelație dintre acești parametri și evoluția intra-spitalicească a pacienților cu infarct cerebral. Cercetătorii au observat că valori mari ale RNL și mici ale RLM au fost înregistrate la pacienții cu o evoluție nefavorabilă și, vice-versa, valori mici ale RNL la 24h post-tratament se asociau cu o evoluție neurologică bună a pacienților [106].

### **Markeri ai activității sistemului fibrinolitic endogen**

*Inhibitorii endogeni ai fibrinolizei* (eng. *plasminogen activator-inhibitor 1, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) sunt eliberați în circulația sistemică imediat după evenimentele ischemice cerebrale, determinând o activitate fibrinolitică globală redusă. Niveluri reduse ale acestor biomarkeri corelează cu o rată sporită de TH simptomatică după administrarea remediilor trombolitice [107].

*Produsele de degradare a fibrinogenului* sunt majorate în plasma pacienților cu AVC ischemic, corelând cu prognosticul nefavorabil al pacienților cu valori sporite ale acestor molecule [107].

*Proteina C activată endogen* este o protează cu efect anticoagulant fiziologic datorită rolului acesteia de a inactiva factorii de coagulare Va și VIIIa, necesari pentru formarea susținută de trombină. Astfel, concentrația sporită a acestei enzime la 2 ore de la administrarea alteplazei

s-a dovedit a fi direct relaționată cu majorarea frecvenței TH și a cazurilor de deces [4,19,22,107].

### **Markeri ai integrității barierei hematoencefalice**

*Metaloproteinazele matriciale* (MMP) reprezintă un grup de enzime proteolitice zinc-dependente, care sunt implicate într-un șir de procese patologice, inclusiv inflamația sistemică, ateroscleroza, patologia cerebro-vasculară [108]. MMP pot degrada membrana bazală a endoteliului vascular, fiind disponibile numeroase cercetări care evidențiază legătura dintre sporirea expresiei MMP-9 și TH după reperfuzie. Aceste date indică faptul că determinarea concentrației MMP-9 până la administrarea alteplazei ar putea majora siguranța acestei măsuri terapeutice, iar administrarea inhibitorilor MMP-9 ar putea fi o strategie ulterioară de sporire a siguranței aplicării alteplazei intravenoase [4,13,22–24].

În reviuul sistematic și metaanaliza realizată de către Wang et al. (2018), au fost cercetați 1492 de pacienți cu AVC ischemic acut care au fost investigați prin imagistică cerebrală primară (TC/IRM) în primele 24h de la debutul simptomelor clinice și în mod repetat în următoarele 7 zile pentru a depista cazurile de TH ale infarctelor cerebrale. La toți pacienții incluși în cercetare a fost determinat nivelul seric de MMP-9 în primele 24h (mediana 12h, intervalul de cuartile 6-24h), iar drept nivel predictiv pentru TH au fost stabilite valorile cuprinse între 140 ng/ml și 900 ng/ml. În alte 5 studii similare, intervalul de predicție a TH a fost mai strâns, fiind cuprins între 140 ng/ml și 191.3 ng/ml [109]. Din numărul total de pacienți, 26.9% (401 pacienți) au primit tratament trombolitic cu rtPA. Rezultatele finale au indicat o sensibilitate de 85% și specificitate de 79% a MMP-9 în prognosticul TH post-infarct cerebral, autorii menționând, de asemenea, rolul acestui biomarker în identificarea persoanelor cu risc scăzut pentru TH, ceea ce prezintă o verigă clinică importantă în managementul pacienților cu AVC ischemic cardioembolic sau alte patologii pro-trombotice concomitente (de ex. tromboza venelor periferice, trombembolie pulmonară), la care deseori se temporizează inițierea/reinițierea terapiei anticoagulante, inclusiv pe motiv de potențiale complicații hemoragice [109].

O cercetare asemănătoare, efectuată de către Wang et al. (2020), a inclus analiza sistematică și metanaliza a 28 de studii clinice, cu un număr total de pacienți de 7239 persoane, pentru a stabili rolul MMP-9 și Fibronectinei celulare în prognosticul pacienților cu AVC ischemic acut [110]. Autorii și-au propus să evalueze o posibilă corelație dintre nivelurile plasmatice ale biomarkerilor și riscul pentru edem cerebral malign, transformare hemoragică, cât și a prognosticului clinic nefavorabil. În cazul MMP-9 s-a identificat o legătură direct proporțională dintre valorile acestei enzime în primele ore post-infarct cerebral și dimensiunile edemului cerebral, cât și cu rata TH, dar nu și cu evoluția nefavorabilă [110]. Valorile MMP-9 asociate cu risc major pentru TH variau mult în studiile analizate de către Wang et al. (2020),



unul din ele raportând pentru valorile mai mari de 775 ng/ml o creștere de 1.91 ori a riscului pentru TH [32,111].

Conform studiilor preclinice, MMP-2 joacă un rol important în creșterea permeabilității BHE post-infarct cerebral, fiind, în același timp, contradictorii, unele confirmând, iar altele respingând prezența corelației dintre nivelul de MMP-2 și TH a infarctelor cerebrale [112].

Conform datelor bibliografice, MMP-2 prezintă corelație cu evoluția pacienților la care se stabilește tipul cardioembolic de AVC ischemic, nivelurile plasmatice ale MMP-2 fiind mai mari la pacienții cu așa tip de infarct cerebral versus alte tipuri de AVC ischemic [113].

Metaloproteinazele matriceale prezintă nu doar efect potențial lezional la pacienții cu infarct cerebral. Studiile fundamentale aduc dovezi convingătoare despre rolul MMP (inclusiv MMP-2 și MMP-9) în recuperarea post-stroke, inclusiv în procesele de angiogeneză, neurogeneză, migrarea a celulelor precursorare neuronilor în regiunile afectate de ischemia cerebrală [113].

*Fibronectina celulară plasmatică.* Fibronectinele reprezintă glicoproteine ce asigură interacțiunile intercelulare, dar și cele dintre celule și matricea extracelulară, inclusiv din cadrul BHE. Varianta celulară a acestor molecule este produsă preponderent de celulele endoteliale, de unde și corelația dintre sporirea valorilor plasmatice ale acestui biomarker și leziunea vasculară. Conform studiului efectuat de către Castellanos et al. (2004), nivelul plasmatic majorat al fibronectinei celulare la internare a pacienților cu AVC ischemic acut, corela, în mod gradual cu frecvența dezvoltării TH (concentrații scăzute la grupul de control fără TH, niveluri intermediare la pacienții cu infarct hemoragic tip 1, 2 și concentrații înalte la pacienții la care ulterior s-a dezvoltat hematom parenchimos tip 1 sau 2), rezultate confirmate și în alte studii ulterioare [4,13,19,22,114].

*Alți biomarkeri ai lezării integrității BHE:* proteina 1 de adeziune vasculară (eng. *vascular adhesion protein 1*) – moleculă de adeziune endotelială ce mediază migrarea leucocitară, determinând lezarea MB și respectiv disfuncția BHE [19]; proteina S100B serică – proteină sintetizată de către astrocite, marker al disfuncției BHE [4,14,67]; concentrația feritinei – indicator al saturării cu fier și majorare a stresului oxidativ, acționând atât asupra integrității BHE, cât și direct asupra funcționalității neuronilor [115]; proteinele joncțiunilor strânse (occludina, claudina 5, zonula ocludens) – proteine specifice conexiunilor intercelulare de la nivelul BHE, concentrația plasmatică a acestor proteine fiind majorată la pacienții cu TH [4,22,116,117].

### **1.3.5. Scoruri de predicție a TH a infarctelor cerebrale**

Interpretarea separată a factorilor de risc pentru TH a AVC-ului ischemic, îndeosebi pentru cea simptomatică, cu scopul de a determina un scor de predicție a acestei complicații, este una

dificilă, dată fiind multitudinea aspectelor ce necesită a fi confruntate și comparate, de unde necesitatea elaborării unor instrumente speciale de lucru – scoruri, ce ar include anumiți parametri cheie, ușor de evaluat și, ulterior, de interpretat pentru determinarea riscului de TH a infarctului cerebral [4].

Conform datelor bibliografice, au fost elaborate câteva astfel de scoruri (tabelul 1), veridicitatea, sensibilitatea și specificitatea cărora au servit drept obiect de studiu al numeroase cercetări efectuate pe parcursul ultimilor ani. Astfel, grupul de cercetători în frunte cu Stribian D. et al. (2014), într-un studiu prospectiv ce a inclus peste 3000 de pacienți și care a avut drept scop validarea mai multor scoruri de predicție a TH, a constatat că cel mai valoros instrument de predicție este scorul SEDAN (tabelul 1), limita scorului fiind particularitatea că este destinat doar pacienților supuși terapiei de tromboliză medicamentoasă. Totuși, siguranța aplicării în practica cotidiană a acestor scoruri rămâne a fi controversată, nici unul dintre ele nefiind suficient de specific și/sau sensibil.

În aceeași ordine de idei, Sung et al. (2013), pornind de la faptul că, în dependență de teritoriul vascular afectat, răspunsul la tratamentul trombolitic este diferit, au efectuat un studiu care a demonstrat că rata de predicție a TH la pacienții cu AVC ischemic în teritoriul vascular vertebro-bazilar, stabilită cu ajutorul scorurilor disponibile la moment, este una joasă [4,118–122].

Premisele creării scalei NIHSS au apărut în anul 1989, când, într-un studiu pilot de evaluare a pacienților cu AVC, grupul de autori Brott et al. au combinat 3 scoruri disponibile la momentul respectiv (eng. *Toronto Stroke Scale*, *Oxbury Initial Severity Scale* și *Cincinnati Stroke Scale*) pentru a crea o scală nouă, ce urma a fi utilizată într-un studiu asupra efectului naloxonei în AVC [123].

La rândul lor, Patrick D. Lyden și echipa sa au modificat scorul creat de Brott et al. pentru a elabora un instrument de evaluare a pacienților cu infarct cerebral în cadrul studiului NINDS (eng. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) tPA, demonstrând o evoluție favorabilă a pacienților care au primit tratament cu tPA [124,125].

Fiind inițial gândită drept o scală utilă în cercetare, aceasta a devenit pe larg aplicată în activitatea clinică pentru aprecierea severității accidentelor vasculare cerebrale, fiind ușor reproductibilă și comparabilă.

În studiile de validare, succesive celui inițial de elaborare, scala NIHSS a demonstrat o legătură strânsă cu evoluția pacienților post-AVC. De exemplu, în cercetarea efectuată de către Adams et al. (1999), care a presupus analiza retrospectivă a peste 1200 de pacienți cu AVC, s-a stabilit faptul că fiecă majorare cu 1 punct pe scala NIHSS era asociată cu o scădere dramatică cu

24% a ratei de evoluție favorabilă a pacienților la o săptămână distanță de la evenimentul ischemic cerebral și cu 17% la 3 luni distanță [126].

Tabelul 1. Scoruri de predicție a transformării hemoragice simptomatice a accidentului vascular cerebral ischemic [118]

Scorul/ definiția cohorta	TH/ Parametrii evaluați	Punctaj (pt)
<b>MSS</b> (NINDS sICH): n=481	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mmol/L Nr trombocitelor/mm <sup>3</sup>	>60 ani, 1 pt >10, 1 pt >8.325, 1 pt <150.000, 1 pt
<b>HAT</b> (NINDS sICH): n=302	Scorul NIHSS Glicemia sau DZ Hipodensitate pe CT (treime a teritoriului arterei cerebrale medii)	15–20, 1 pt; >20, 2 pt >200 mg/dL sau DZ, 1 pt <1, 1 pt; ≥1, 2 pt
<b>SEDAN</b> (ECASS-II sICH), n=974	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mmol/L Semne precoce de infarct Hiperdensitate arterială	>75, 1 pt ≥10, 1 pt 8.1–12.0, 1 pt; >12.0, 2 pt Da, 1 pt Da, 1 pt
<b>GRASPS</b> (NINDS sICH) n=7169	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mg/dL Presiunea arterială sistolică, mm Hg Rasa Genul	≤60, 8 pt; 61–70, 11 pt; 71– 80, 15 pt; >80, 17 pt 0–5, 25 pt; 6–10, 27 pt; 11– 15, 34 pt; 16–20, 40 pt; >20, 42 pt <100, 2 pt; 100–149, 6 pt; ≥150, 8 pt <120, 10 pt; 120–149, 14 pt; 150–179, 18 pt; ≥180, 21 pt Albă, 9 pt Masculin, 4 pt
<b>SITS</b> (SITS sICH) n=15 814;	Vârsta, ani Scorul NIHSS Glicemia, mg/dL Aspirină/clopidogrel	≥72, 1 pt 7–12, 1 pt; ≥13, 2 pt ≥180, 2 pt Doar aspirină, 2 pt; aspirină plus clopidogrel, 3 pt

	Presiunea arterială sistolică, mm Hg Masa corpului, kg Debutul tratamentului, min Istoric de HTA	$\geq 146$ , 1 pt $\geq 95$ , 1 pt $\geq 180$ , 1 pt Yes, 1 pt
<b>SPAN-100</b> (NINDS sICH) n=312	Suma vârstei cu scorul NIHSS	$\geq 100$ , index pozitiv
<b>THRIVE</b> (NINDS, ECASS, SITS sICH) SITS-MOST n=6483	Vârsta  Scorul NIHSS  Prezența comorbidităților: HTA DZ FA	$\leq 59$ ani, 0 pt 60-79 ani, 1 pt $\geq 80$ ani, 2 pt $\leq 10$ , 0pt 11-20, 2pt $\geq 21$ , 4pt  1 pt 1 pt 1 pt

**Notă:** Titlul scorului este urmat de criteriile utilizate pentru identificarea TH simptomatice. sICH – hemoragie intracerebrală simptomatică (eng. *symptomatic intracranial hemorrhage*), DZ- diabet zaharat; ECASS-II (*European Cooperative Acute Stroke Study II*); GRASPS (*glucose at presentation, race (Asian), age, sex (male), systolic blood pressure at presentation, and severity of stroke at presentation (NIH Stroke Scale)*); HAT (*Hemorrhage After Thrombolysis*); MSS (*Multicenter Stroke Survey*); NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*); NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*); SEDAN (*blood sugar, early infarct signs, (hyper)dense cerebral artery sign, age, NIH Stroke Scale*); SITS (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke*); SPAN (*stroke prognostication using age and NIH Stroke Scale*); THRIVE (*Total Health Risks in Vascular Events*), SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study*).

În studiul *The Northern Manhattan Stroke Study*, Rundek et al. (2000) au analizat corelația dintre scorul NIHSS în primele 3 zile post-stroke și necesitatea plasării pacienților în unități speciale de îngrijiri la externare sau necesitatea recuperării neurologice. Cohorta a inclus 893 de pacienți, iar rezultatele au arătat faptul că pacienții cu un scor NIHSS moderat (6-13 puncte) sau sever ( $>14$  puncte) ajungeau de 3 ori frecvent în unități de îngrijiri medicale specializate după externare și de 8 ori mai frecvent necesitau recuperare, față de pacienții cu scor NIHSS mai mic [127].

Odată cu evoluarea tehnicilor de imagistică cerebrală a devenit tentantă ideea că acestea sunt mai sensibile decât examinarea clinică și scorurile de gradare a severității infarctelor cerebrale pentru prognosticul pacienților cu AVC. În cele din urmă, studiile efectuate sugerează mai curând necesitatea aplicării combinate a acestora, decât prioritatea scorurilor imagistice. De exemplu, în cercetarea prospectivă efectuată de către Yoo et al. (2010) a fost analizată valoarea

scorului NIHSS versus IRM cerebrală în secvența de difuzie (eng. *DWI – diffusion weighted imaging*) versus combinația acestora în predicția evoluției favorabile la 3 luni distanță de la AVC [128]. Rezultatele studiului au arătat că utilizarea ambelor metode (NIHSS plus DWI) aveau o putere de predicție de 70% față de 43% pentru NIHSS aparte și respectiv 54% pentru DWI în mod separat.

În contextul studiului actual, prezintă interes corelația scorului NIHSS cu riscul pentru TH post-AVC ischemic. În unul din primele studii care au studiat această posibilă legătură – NINDS, autorii au analizat datele a 312 pacienți cu infarct cerebral și au observat faptul că un scor NIHSS mai mare de 20 de puncte a fost asociat cu o rată de 17% a cazurilor de TH post-AVC cu tratament trombolitic (tPA) și doar 3% atunci când NIHSS acumulat era sub 10 puncte [129].

Cercetările ulterioare au confirmat rezultatele inițiale, demonstrând rolul scorului NIHSS drept factor predictiv independent pentru TH post-AVC ischemic, la pacienții care au primit tratament trombolitic [130,131], cât și în cadrul evoluției naturale a infarctelor cerebrale [132]. În studiul efectuat de Andrade et al. (2020), 448 de pacienți cu infarct cerebral, la care nu s-a aplicat tratament medicamentos specific trombolitic, au fost analizați pentru a stabili dacă există diferențe dintre pacienții cu TH simptomatică versus asimptomatică prin spectrul complicațiilor intraspitalicești și stării pacienților la externare [132]. Scorul NIHSS la internare, la pacienții studiați, a fost semnificativ mai mare în lotul cu TH (18 puncte) față de grupul de control (12 puncte), situația fiind similară și la externarea acestora (16 vs 8 puncte), cu o dinamică semnificativ mai bună a scorului NIHSS de la internare la externare la pacienții fără TH ( $p < 0.001$ ) versus pacienții cu TH simptomatică ( $p = 0.002$ ), dar statistic nesemnificativă la comparația pacienților cu TH simptomatică (0.148) față de TH asimptomatică (0.08) [132].

Cele mai recente studii, de asemenea prezintă date convingătoare ale corelației dintre valoarea NIHSS la internare și incidența TH a infarctelor cerebrale [133–136].

Pe lângă aplicarea în mod separat a scorului NIHSS, după cum menționam mai sus, acesta este utilizat în cadrul a numeroase alte instrumente de evaluarea și predicție a evoluției pacienților cu accidente vasculare cerebrale, inclusiv a complicațiilor ce pot apărea în cursul bolii (de ex. transformarea hemoragică). Un astfel de instrument este scorul SPAN-100 (eng. *Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale*).

În 2012, Saposnik et al. publică prima lucrare în cadrul căreia a fost creat și aplicat scorul SPAN-100 [137]. Conform autorilor, utilizarea a numai doi parametri în cadrul scorului (vârsta și valoarea NIHSS) este suficientă pentru a prognoșta evoluția pacienților cu AVC, deoarece, conform datelor bibliografice, vârsta și scorul NIHSS sunt considerați a fi factori independenți de prognostic ai evoluției infarctelor cerebrale, iar pacienții cu o vârstă mai mare de 80 de ani și un scor NIHSS mare au, *à priori*, un prognostic nefavorabil. De asemenea, un instrument simplu

spre aplicare, ar fi predispus la o utilizare practică mai frecventă, dată fiind folosirea limitată a scorurilor disponibile la momentul respectiv, ce includeau mai mulți itemi, fiind astfel mai complexe și laborioase pentru activitatea clinică zilnică [137]. În acest prim studiu, rezultatele scorului au fost promițătoare. Din cei 624 de pacienți la care s-a calculat scorul SPAN-100, 9.9% (62 pacienți) au fost stabiliți a fi SPAN-100 pozitivi (scor mai mare de 100 puncte). Au fost stabilite un șir de corelații pozitive dintre scorul SPAN-100 și riscul pentru TH, evoluția și prognosticul pacienților cu AVC. De exemplu, rata TH era semnificativ mai mare la pacienții SPAN-100 pozitivi, atât în lotul ce a primit tratament cu tPA (42% versus 12%,  $p=0.001$ ), cât și la pacienții fără tromboliză (19% versus 5%,  $p=0.005$ ).

Analiza publicațiilor recente, demonstrează corelația scorului SPAN-100 cu riscul de TH [138], dar, în comparație cu scorurile complexe ca HAT sau SEDAN (tabelul 1) are o acuratețe mai mică (AUC 0.55 versus 0.76 la scorul HAT) [111].

În 2010, Flint et al. [139] elaborează un nou scor de predicție a evoluției pacienților cu infarct cerebral, inclusiv a mortalității la externare și 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral, scorul THRIVE (eng. *Totaled Health Risks in Vascular Events*). Scorul a fost conceput în mod retrospectiv, în baza datelor a 2 studii (MERCİ și MULTI-MERCİ) despre eficacitatea și siguranța a două dispozitive pentru trombectomie la pacienții cu AVC ischemic acut. Utilizând o analiză de regresie multivariată a parametrilor cercetați, au fost selectați factorii cu cea mai importantă corelație. Autorii au stabilit faptul că, maladiile cronice concomitente (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fibrilația atrială), de rând cu vârsta și scorul NIHSS la internare, pot servi drept factori independenți de prognostic al evoluției pacienților supuși terapiei de revascularizare cerebrală endovasculară [139].

Studiile de validare ulterioare au confirmat datele inițiale și au demonstrat versatilitatea acestui scor. Fiind primar aplicat la pacienții tratați prin trombectomie mecanică, scorul a fost extrapolat la pacienții cu infarcte cerebrale acute tratați prin tromboliză medicamentoasă cu rt-PA, dar și la pacienții cu AVC ischemic care nu au primit tratament specific trombolitic, obținându-se date similare studiului efectuat de Flint et al. (2010), scorul THRIVE corelând cu starea pacienților de la externare și de la 90 de zile distanță, cuantificată prin scorul mRS (eng. *modified Rankin Scale* – scala Rankin modificată) [122].

În studiile ulterioare, scorul THRIVE a fost testat în corelație cu riscul dezvoltării transformării hemoragice la pacienții cu AVC ischemic, stabilindu-se faptul că acesta poate servi drept factor independent de predicție al TH, fără a fi influențat de alți parametri, cum ar fi administrarea alteplazei [140,141].

La 5 ani după elaborarea și validarea scorului THRIVE, a fost elaborată o versiune actualizată a acestuia – scorul THRIVE-c calculat (eng. *THRIVE-c calculation*), care permite o

cuantificare mai exactă a riscului de evoluție nefavorabilă a pacienților cu infarcte cerebrale. În THRIVE-c riscul este redat în valori relative – procente, cu o variabilitate mai mare a rezultatelor, mai personalizată, în funcție de parametrii exacti la fiecare persoană testată, pe când în versiunea originală, riscul este reflectat prin valori absolute (punctaj de la 0 la 9 puncte maximal), fiind unul mai generalizator, fără a putea distinge ponderea diferitor factori de risc [142]. Scorul THRIVE-c a fost plasat în acces liber, gratuit, de către autori, pe site-ul oficial dedicat scorului, dar și în cadrul unei platforme medicale și aplicației mobile respective, ceea ce îl face accesibil și ușor de aplicat în procesul de lucru. Atât versiunea originală, cât și versiunea modificată în 2015, au fost utilizate la pacienții din studiul actual.

În 2022, o ultimă versiune a scorului a fost elaborată – THRIVE-EVT, aceasta fiind gândită drept instrument de estimare a beneficiului aplicării trombectomiei endovasculare la pacienții cu ocluzii de vase majore cerebrale [143]. Versiunea EVT a scorului include itemii din scorul THRIVE-c, la care s-au adăugat 2 parametri imagistici, și anume: prezența ocluziei de vas major pe angiografia cerebrală și scorul ASPECTS pe tomografia computerizată cerebrală nativă primară. Utilizând datele a peste 1500 de pacienți incluși în 7 studii clinice randomizate de analiză a terapiei endovasculare de recanalizare cerebrală, Flint et al. (2022) au stabilit ca THRIVE-EVT poate estima rata de evoluție clinică favorabilă (mRS 0-2 puncte la externare), cu sau fără tratament prin trombectomie mecanică [143].

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica generală a studiului: lotul de cercetare, etapele și designul cercetării

Studiul preconizat a fost organizat sub forma unei cercetări observațional-analitice, studiu prospectiv de cohortă, în cadrul căreia au fost observați pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice în perspectiva înregistrării cazurilor de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale.

Pentru realizarea studiului a fost elaborat planul metodologic al cercetării, care a presupus stabilirea criteriilor pentru electivitate a pacienților incluși ulterior în cercetare, elaborarea și completarea formularelor de studiu, analiza, sinteza și interpretarea rezultatelor obținute, cu emiterea ulterioară a concluziilor.

Includerea primilor pacienți în studiu și demararea propriu-zisă a cercetării a avut loc în martie 2018, în conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki – *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, ultimul subiect fiind inclus în studiu în iulie 2022. Studiul a fost inițiat după semnarea acordului informat de către participanți sau reprezentanții legali ai acestora (formularul de informare și formularul de acceptare), care au luat cunoștință cu metodele de evaluare ce urmează a fi aplicate. Atât la momentul inițierii, cât și pe parcursul studiului s-au respectat criteriile de confidențialitate și etică.

Conform formulelor de calcul pentru determinarea volumului eșantionului de cercetare, în dependență de tipul acesteia, s-a stabilit faptul că studiul necesită includerea a cel puțin 110 pacienți adulți cu infarct cerebral acut. Pacienții urmau a fi recrutați în mod consecutiv la internarea în secția Neurourgențe a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din orașul Chișinău, Republica Moldova, fiind ulterior incluși și pacienți internați în cadrul Institutului de Medicină Urgentă din orașul Chișinău, secția Boli Cerebro-vasculare.

Volumul eșantionului de cercetare a fost calculat în baza formulei de estimare a eșantioanelor de cercetare observațional-analitice, tip studiu de cohortă.

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

$P_0$  = Proporția pacienților cu accidente vasculare cerebrale ischemice cu transformare hemoragică. Conform datelor bibliografice cota pacienților la care se determină acest fenomen în mediu este de 45,0% ( $P_0=0,45$ ).

$P_1$  = Proporția pacienților cu accidente vasculare cerebrale ischemice cu transformare hemoragică în lotul de cercetare. Presupunem, că cota acestora va constitui 80.0% ( $P_1 =0,80$ )



$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,625$$

$Z_\alpha$  – valoarea tabelară. Când „ $\alpha$ ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul  $Z_\alpha = 1.96$

$Z_\beta$  – valoarea tabelară. Când „ $\beta$ ” – puterea statistică a comparației este de 5%, atunci coeficientul  $Z_\beta = 1.65$

$f$  = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din diferite motive  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.65)^2 \times 0.625 \times 0.375}{(0.45-0.8)^2} = 55.39$$

Pentru cercetare au fost proiectate două loturi: Lotul de cercetare  $L_A$  care necesita includerea a nu mai puțin de 55 de pacienți cu infarcte cerebrale cu transformare hemoragică; și Lotul de control  $L_B$  care urma să includă nu mai puțin de 55 de pacienți cu infarcte cerebrale fără transformare hemoragică.

Astfel, în studiu urmau a fi incluși cel puțin 110 pacienți adulți cu accident vascular cerebral ischemic acut, în perioada supra-acute a bolii conform design-ului cercetării (figura 3).

Conform PCN-13 *Accidentul vascular cerebral ischemic* - Protocol clinic național, din decembrie 2020, perioada supra-acute a infarctului cerebral cuprinde primele 3 zile ale bolii, dintre care primele 4,5 ore sunt definite drept fereastră terapeutică, iar regresia simptomelor în primele 24 de ore de debut permit stabilirea diagnosticului de atac ischemic tranzitoriu [5].

Pentru a obține date veridice și comparabile altor studii cu temă similară de cercetare, în analiză au fost incluși pacienții în primele 24 de ore de la primele simptome sugestive pentru accident vascular cerebral.

Drept **criterii de includere** în cercetare au servit:

1. Semnarea acordului de acceptare pentru participare la cercetare.
2. Vârsta adultă (mai mare sau egal cu 18 ani).
3. Istoricul bolii și manifestările clinice sugestive pentru accident vascular cerebral acut, perioada supra-acute a bolii (primele 24h de la debutul primelor semne clinice).
4. Prezența manifestărilor precoce de infarct cerebral pe tomografia computerizată nativă primară și/sau lipsa semnelor de sângerare intracerebrală.

**Criterii de excludere** din cercetare au fost:

1. Lipsa acordului de participare la cercetare.
2. Minorii cu vârsta mai mică de 18 ani.
3. Prezența semnelor de sângerare intracerebrală pe tomografia computerizată nativă primară.

## DESIGNUL STUDIULUI

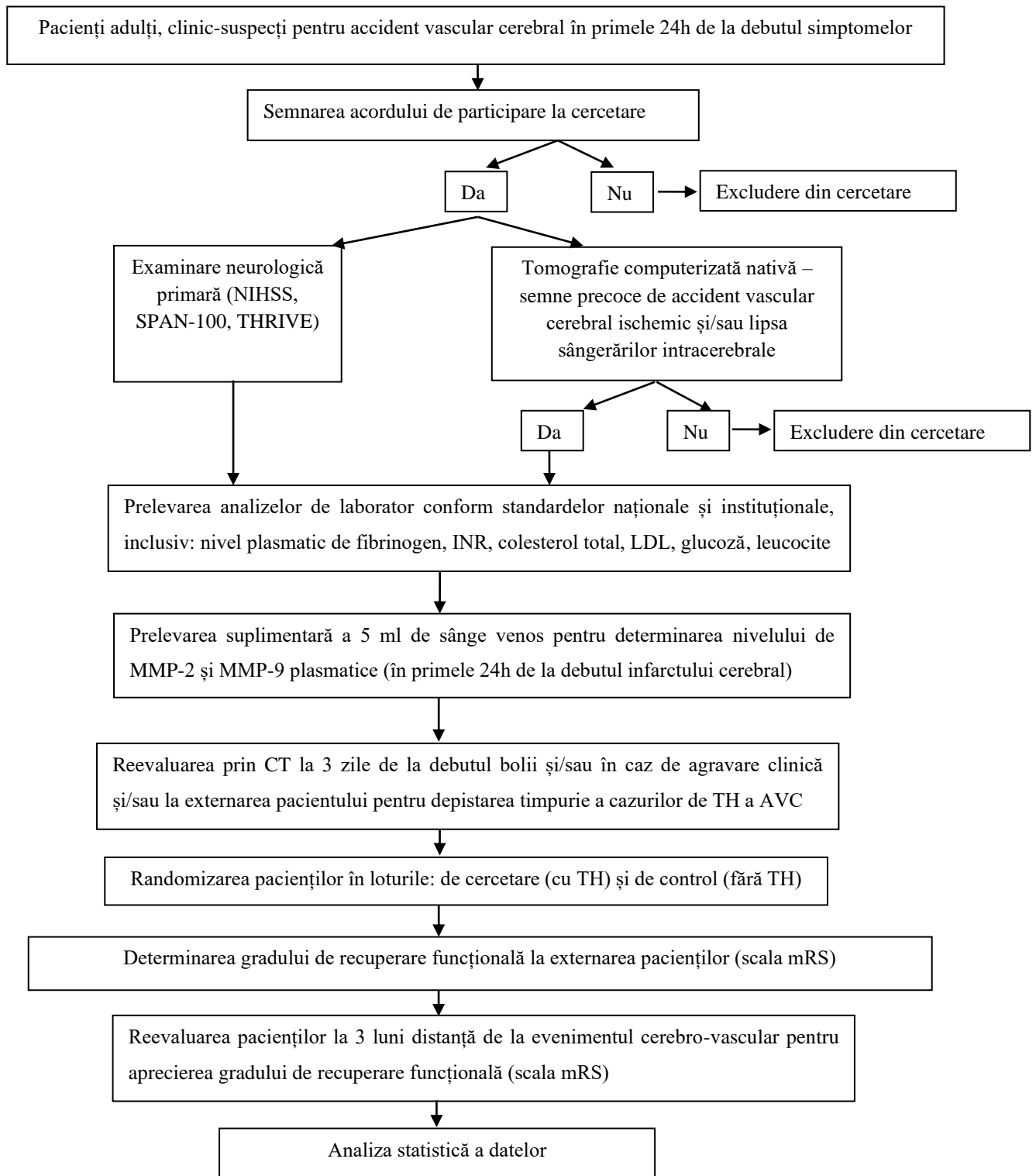


Figura 3. Design-ul studiului

**Notă:** AVC – accident vascular cerebral, CT – eng. Computed Tomography, INR – eng. International Normalised Ratio), LDL – Lipoproteine cu densitatea joasă (eng. Low Density Lipoproteins), MMP-2 – metaloproteinaza matricială 2, MMP-9 – metaloproteinaza matricială, NIHSS – eng. National Institute of Health Stroke Scale, SPAN-100 – eng. stroke prognostication using age and NIHSS, scala mRS – scala Rankin modificată (eng. modified Rankin Scale), TH – transformare hemoragică, THRIVE – eng. Total Health Risks in Vascular Events.

Starea pacienților și evoluția acestora a fost evaluată conform protocolului aprobat, cu includerea datelor obținute la:

1. examenul clinic general cu determinarea parametrilor antropometrici și stabilirea factorilor de risc pentru maladii cerebro-vasculare;
2. examenul clinic neurologic cu stabilirea severității infarctului cerebral la internarea pacientului și reevaluarea acestuia la externarea din staționar, cât și la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral;
3. înregistrarea gradului de recuperare funcțională la externare și la 3 luni distanță de la evenimentul cerebral ischemic;
4. examenul de laborator general: hemoleucograma (pentru stabilirea numărului trombocitelor, leucocitelor, inclusiv neutrofile și limfocite), examenul biochimic al sângelui (glicemie, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, fibrinogen, INR);
5. examenul de laborator specific: nivelul plasmatic al metaloproteinazelor matriciale 2 și 9;
6. examenele instrumentale: tomografia computerizată cerebrală nativă și/sau imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală (evaluare primară la internare și ulterioară pe durata spitalizării: la 3 zile de la debutul bolii și/sau în caz de agravare clinică și/sau la externarea pacientului); monitorizarea manuală a tensiunii arteriale (primele 72h de la debutul infarctului cerebral, dimineața și seara, zilnic).

În sumar, conform protocolului de cercetare, studiul efectuat a presupus recrutarea consecutivă, pragmatică, a pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut, internați în primele 24 de ore de la debutul simptomelor, cu monitorizarea acestora pe durata aflării în staționar, colectarea datelor clinice și rezultatelor investigațiilor paraclinice efectuate conform protocoalelor clinice naționale și instituționale, colectarea probelor de sânge pentru analizele specifice (biomarkeri ai integrității barierei hematoencefalice), evaluarea imagistică repetată pentru depistarea cazurilor de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale, evaluarea stării pacienților la externare, cât și reevaluarea la 3 luni distanță de la externare (convorbire telefonică pentru evaluarea gradului funcționalității pacienților). Recrutarea pacienților pentru cercetare a fost efectuată în cadrul IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, secția Neurourgențe și IMSP Institutul de Medicină Urgentă, secția Boli cerebro-vasculare, în perioada 2018 - 2022 (2 tranșe, inclusiv prima în 2018-2019 și a doua în 2021-2022).

În analiza inițială au fost incluși 176 de pacienți. Fiind un studiu de tip prospectiv, pe durata colectării datelor, o parte din pacienți (26 de persoane) au fost excluși din cercetare, pe motiv de schimbare a diagnosticului primar de AVC ischemic pe durata aflării în staționar (5 pacienți), a investigațiilor incomplete, în particular pe motiv de lipsă a imagisticii cerebrale repetate (18 pacienți) sau a imposibilității evaluării la 3 luni distanță de la AVC (număr de

telefon greșit – 3 pacienți). Algoritmul de selectare a pacienților incluși în cercetare este prezentat în Anexa 1, pag. 129.

## **2.2. Metodele de investigație aplicate în studiu**

### **2.2.1. Evaluarea clinică**

Colectarea subiecților pentru cercetare a fost inițiată în martie 2018 și finisată în iulie 2022. Conform protocolului studiului, pentru a stabili posibilitatea de participare în cercetare, pacienții au fost inițial examinați clinic și prin CT cerebrală nativă pentru evidențierea prezenței semnelor de ischemie și excludere a celor de hemoragie cerebrală.

Accidentul vascular cerebral ischemic (infarctul cerebral, ictusul ischemic cerebral, AVC-ul ischemic, ischemia cerebrală acută) este definit drept perturbarea funcțională și/sau morfologică a țesutului cerebral, determinată de întreruperea sau diminuarea bruscă a perfuziei arteriale în teritoriile cerebrale, provocând necroza localizată a țesutului cerebral, drept consecință a deficitului metabolic celular, în raport cu reducerea debitului sanguin cerebral [5].

Examenul clinic general și cel neurologic au fost efectuate tuturor pacienților cu suspjecție clinico-anamnestică de AVC ischemic. S-a realizat **anamneza detaliată** și s-au notat **caracteristicile demografice** ale pacienților (vârstă, gen, masa corpului, înălțime, anamneza heredo-colaterală, indicele de masă corporală (IMC), prezența maladiilor concomitente (hipertensiune arterială, fibrilație atrială, diabet zaharat, infarct miocardic, AVC în antecedente), clasele de **medicamente administrate anterior infarctului cerebral** (antihipertensive, antidiabetice orale, insulină, antiagregante, anticoagulante, statine).

A fost înregistrat consumul tabagic și de alcool, în baza informației înregistrate în fișele de observație clinică la categoria factorilor de risc, fără a putea cuantifica numărul de țigări sau unități de alcool utilizate zilnic.

IMC a fost calculat prin formula reprezentată de raportul masei corporale la pătratul înălțimii. Toți subiecții incluși în cercetare au fost incluși în una din categoriile: subponderal (IMC <18.5 kg/m<sup>2</sup>), normoponderal (IMC 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), supraponderal (IMC 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>), obezitate gr. I - (IMC 30.0-34.9 kg/m<sup>2</sup>), obezitate gr. II - (IMC 35.0-39.9 kg/m<sup>2</sup>), obezitate gr. III - (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>).

A fost înregistrat, în mod particular, **intervalul de la debutul simptomelor clinice și internarea** în clinica de referință, cât și **intervalul de la debutul simptomelor până la prelevarea analizelor specifice de laborator** pentru determinarea nivelului plasmatic al metaloproteinazelor matriceale de tip 2 și 9, existând o evoluție temporală bine stabilită în studiile fundamentale și clinice ale acestor enzime în plasmă.

La internarea pacienților, severitatea infarctului cerebral a fost cuantificată cu ajutorul

**scorului NIHSS**, care presupune evaluarea a 15 parametri neurologici și calcularea scorului final ce poate include valori de la minim 0 până la maxim 42 de puncte, care, la rândul său, permite stratificarea severității infarctului cerebral: 0 puncte – lipsa simptomelor, 1-4 puncte – AVC de severitate ușoară, 5-15 puncte – AVC de severitate medie, 16-20 puncte – AVC de severitate medie-gravă, 21-42 puncte – AVC grav.

Sumarea valorii obținute la scorul NIHSS cu vârsta pacientului a permis calcularea **scorului SPAN-100**. Valori absolute mai mici de 100 se consideră drept scor negativ cu prognostic pozitiv în evoluția pacienților cu AVC ischemic, iar valorile mai mari de 100 – scor pozitiv, dar cu prognostic negativ în evoluția pacienților cu infarct cerebral.

**Scorurile clinice THRIVE și THRIVE-c** de prognostic al evoluției pacienților cu AVC au fost calculate cu ajutorul unei aplicații medicale cu acces deschis – *MDCalc*. Acest scor prezintă valoarea combinată dintre punctajul obținut la scorul NIHSS (0 puncte pentru un scor NIHSS <10, 1 punct pentru un scor NIHSS 11-20 și 2 puncte pentru un scor NIHSS ≥21), vârsta pacientului (0 puncte pentru vârsta ≤59 ani, 1 punct pentru vârsta de 60-79 ani și 2 puncte pentru vârsta ≥80 ani) și prezența maladiilor concomitente (câte un punct pentru oricare din hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fibrilația atrială). Valoarea scorului final poate varia de la minim 0 până la maxim 9 puncte (în versiunea THRIVE) sau poate fi exprimată în valori relative procentuale (în versiunea THRIVE-c), fiind direct proporțională cu severitatea, rata de recuperare funcțională la 3 luni distanță și riscul de transformare hemoragică.

Un alt scor clinic utilizat a fost **scala Rankin modificată** (mRS) de cuantificare a funcționalității pacienților la externarea din staționar și la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral. Valorile scorului variază de la minim 0 la maxim 6 puncte ( 0 – Fără simptome; 1 - Fără dizabilitate semnificativă în ciuda unor simptome. Simptomele nu interferă cu activitatea zilnică, obișnuită a pacientului; 2 - Dizabilitate ușoară. Incapabil să efectueze toate activitățile anterioare, dar poate să se îngrijească singur, fără ajutor; 3 - Dizabilitate moderată. Simptomele restrâng în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului și îl împiedică să aibă o viață complet independentă (însă poate să meargă fără ajutor); 4 - Dizabilitate moderat – severă. Incapabil să aibă o viață independentă (nu poate să meargă fără ajutor, nu poate să se ocupe singur de necesitățile personale), dar nu necesită îngrijire permanentă; 5 - Dizabilitate severă. Imobilizat la pat, incontinent, necesitând îngrijire permanentă zi și noapte; 6 – Decedat).

La 3 luni de la evenimentul ischemic cerebral, pacienții/rudele pacienților au fost contactați telefonic și intervievați în mod standardizat privind starea pacienților (despre gradul de independență funcțională în activitățile zilnice), fiind înregistrat punctajul conform scalei mRS, de la 0 la 6 puncte.

În cadrul studiului efectuat, s-au analizat valorile tensiunii arteriale în primele 72 de ore de la internare, cât și celor de la externarea pacienților, în baza foilor de monitorizare a parametrilor hemodinamici din cadrul fișelor medicale de staționar, cu notarea valorilor tensionale de 2 ori în zi (de dimineață și seară), cu scopul de a observa diferențe ale valorilor absolute, dar și variabilității de zi-cu-zi ale TA sistolice și diastolice în cohortele analizate. Variabilitatea TA a fost evaluată prin calcularea deviației standard și coeficientului de variație ale TA sistolice și TA diastolice din primele 3 zile post-stroke și de la externare[144].

### 2.2.2. Investigații de laborator

Probele sanguine au fost colectate la internarea pacienților pentru efectuarea analizelor standard, generale și biochimice de sânge. La pacienții incluși în cercetare s-au înregistrat următorii parametri: analiza generală a sângelui (pentru determinarea numărului trombocitelor, leucocitelor, inclusiv neutrofilelor și limfocitelor), glicemia la internare, colesterolul total și lipoproteinele cu densitate înaltă, nivelul trigliceridelor. LDL - colesterolul a fost calculat după metoda lui Friedewald:  $LDL\text{-colesterol (mmol/l)} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{trigliceride} / 2,2$ , cu utilizarea aplicației *MDCalc*. Din parametrii coagulogramei au fost înregistrate valorile fibrinogenului plasmatic și INR la internare.

În mod suplimentar, după stabilirea electivității pacienților pentru cercetare, au fost prelevați, înainte de inițierea tratamentului specific trombolitic (după caz), 5 ml de sânge venos pentru determinarea valorilor plasmatice a MMP-2 și MMP-9. Sângele a fost colectat în eprubete biochimice Lithiu-Heparina 8ml, cu centrifugare în primele 5 min după prelevare la 3200 rpm timp de 15 min pentru separarea plasmei de elementele celulare sanguine (*CLAY ADAMS®Brand, COMPACT II CENTRIFUGE, Becton Dickinson*). Plasma a fost ulterior congelată la -70°C până la efectuarea analizei de laborator. Analizele specifice de laborator au fost efectuate de colaboratorii Laboratorului de Diagnostic Clinic din cadrul Instituției Curativ Sanitare *Centrul Diagnostic German* din Chișinău, Republica Moldova. Au fost utilizate 2 kituri diagnostice:

1. ELISA MMP-2 (uman) – imunotest enzimatic de tip sandwich pentru măsurarea cantitativă a metaloproteinazei-matriciale umane 2 (MMP 2), și
2. ELISA MMP-9 (uman) - test imunosorbant legat de enzime pentru detectarea cantitativă a metaloproteinazei-matriciale umane 9 (MMP 9).

În ELISA MMP-2 (uman), standardele și probele sunt incubate în godeuri de microplăci pre-acoperite cu anticorp anti-uman MMP-2. După 60 de minute de incubare și spălare, se adaugă anticorpul policlonal anti-uman MMP2 marcat cu biotină și se incubează cu MMP-2 capturat timp de 60 de minute. După o altă spălare, se adaugă conjugat de streptavidină-peroxidază de hrean. După 20 de minute de incubare și ultima etapă de spălare, conjugatul rămas

este lăsat să reacționeze cu soluția de substrat. Reacția este oprită prin adăugarea de soluție acidă și se măsoară absorbanta produsului galben rezultat. Absorbanta este proporțională cu concentrația de MMP-2. O curbă standard este construită prin reprezentarea valorilor absorbției față de concentrațiile standardelor și determinarea concentrațiilor de probe necunoscute utilizând această curbă standard.

În cazul MMP-9, un anticorp de acoperire MMP-9 anti-uman este adsorbit pe microgodeuri. MMP-9 uman prezent în probă sau standard se leagă de anticorpii adsorbiți pe microgodeuri. Se adaugă ulterior un MMP-9 anticorp uman biotin-conjugat care se leagă la MMP-9 uman capturat de primul anticorp. După incubare, anticorpul anti-uman MMP-9 conjugat cu biotină nelegat este îndepărtat în timpul unei etape de spălare. Se adaugă HRP de streptavidin care se leagă la anticorpul anti-uman MMP-9 conjugat cu biotină. După incubare, streptavidin-HRP nelegat este îndepărtat în timpul unei etape de spălare, iar soluția de substrat reactivă cu HRP se adaugă la godeuri. Se formează un produs colorat proporțional cu cantitatea de MMP-9 umană prezentă în eșantion sau standard. Reacția este terminată prin adăugarea de acid și se măsoară absorbanta la 450 nm. O curbă standard este pregătită de la 7 diluții standard MMP-9 umane și concentrația probelor MMP-9 umane.

### **2.2.3. Investigații instrumentale**

Toți pacienții incluși în cercetare au fost evaluați prin tomografie computerizată cerebrală nativă la internare. Tomografia cerebrală la internare a avut rolul de a exclude hemoragia cerebrală sau o altă patologie care ar putea mima un AVC ischemic (tumoră cerebrală, hematom subdural etc.) în eventualitatea aplicării tratamentului trombolitic medicamentos și/sau mecanic. De asemenea, au fost înregistrate semnele precoce de accident vascular cerebral, inclusiv edem focal sau efect de masă, definite ca fiind orice îngustare focală a spațiului ocupat de lichidul cefalorahidian (spațiul subarahnoidian sau ventriculii cerebrali), determinată de compresia exercitată de structurile adiacente (de exemplu, ștergerea girațiilor sau compresia ventriculară); hipoatenuarea parenchimotoasă, definită ca o regiune cu densitate scăzută, comparativ cu densitatea structurilor similare din emisfera controlaterală (de exemplu, ștergerea conturului ganglionilor bazali sau ștergerea diferenței între cortex și substanța albă subcorticală) [5].

În dependență de volumul și localizarea semnelor precoce de AVC ischemic, a fost calculat scorul ASPECTS (eng. *Alberta Stroke Program Early CT score*) la internare. Scorul ASPECTS este determinat utilizând două secțiuni axiale standardizate, una la nivelul talamusului și ganglionilor bazali și alta la nivel supraganglionar, ce include coroana radiată și centrul semioval. Pe aceste două secțiuni, teritoriului arterei cerebrale medii (ACM), îi sunt alocate 10 puncte. Pentru fiecare regiune în care se constată o modificare ischemică precoce se scade un

punct. Orice modificare ischemică la nivel ganglionar sau inferior de acest nivel va fi atribuită secțiunii ganglionare, iar cele situate superior vor fi atribuite secțiunii supraganglionare. Un CT cerebral normal are un scor ASPECTS egal cu 10 puncte. Un scor ASPECTS egal cu 0 semnifică afectare ischemică în tot teritoriul ACM. Astfel, 10 puncte se acordă atunci când nici una din zonele studiate din teritoriul de vascularizare al arterei cerebrale medii nu prezintă semne de ischemie cerebrală, inclusiv SPI, iar 0 puncte este echivalentul afectării totale a teritoriului cerebral respectiv. Corelația cu severitatea clinică respectă patternul în care valorile mai mici de 7 puncte, conform ASPECTS, sunt asociate, de regulă, cu o evoluție clinică nefavorabilă.

Pentru a observa și înregistra cazurile de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale, a fost efectuată o investigație imagistică cerebrală repetată (CT, IRM) în următoarele 3 zile după prima investigație și/sau la agravarea clinică a pacienților și/sau la externarea din staționar. Scorul ASPECTS a fost calculat la pacienții investigați prin CT cerebrală nativă repetată.

Evaluarea prezenței semnelor de sângerare intracerebrală pe investigația imagistică cerebrală repetată a fost efectuată de medicul imagist/radiolog – neuroimagist, care a stabilit și tipul de TH depistat la pacienții evaluați, conform datelor studiului ECASS-II. Astfel, dacă erau prezente peteșii mici de-a lungul marginilor ictusului ischemic cerebral, pacientul era categorisit drept a avea infarct hemoragic de tip 1; dacă peteșiile erau confluențe în cadrul ariei infarctului cerebral, dar fără efect de volum, tipul TH era infarct hemoragic de tip 2. La pacienții cu hematom ce ocupa mai puțin de 30% din aria ictusului ischemic cerebral, fără sau cu efect de volum minim, tipul TH stabilit a fost hematom parenchimos tip 1, iar în cazurile unui hematom dens ce ocupa mai mult de 30% din aria infarctului cerebral și cu efect de volum substanțial sau orice leziune hemoragică înafara ariei infarctului cerebral, se stabilea tipul de TH tip hematom parenchimos de tip 2.

### **2.3. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor**

Datele au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză descriptivă, dispersională și corelațională, cu utilizarea programului R, versiunea 4.1.1. Pentru analiza comparativă a datelor obținute în grupurile studiate s-au aplicat următoarele teste statistice: teste de asociere pentru variabile categoricale – Pearson chi-pătrat (când numărul de observații era mai mare de 5) și testul exact Fisher (când numărul de observații era mai mic de 5); regresia lineară și cea logistică simplă pentru a analiza relația dintre tipul de infarct cerebral și subtipul de transformare hemoragică, relația dintre factorii de risc și transformarea hemoragică, relația dintre factorii de risc și recuperarea funcțională neurologică; testul Pearson de corelație parametrică și neparametrică în funcție de tipul datelor. Pentru a analiza dacă diferența dintre eșantioane este statistic semnificativă a fost aplicat testul t pentru eșantioane independente în cazul datelor



neparametrice și *one-way* ANOVA (testul ANOVA unidirecționat sau ANOVA simplă) în cazul datelor parametrice. Valorile  $p < 0.05$  au fost considerate semnificative.

Pentru studiul valorilor metaloproteinelor matriceale în loturile analizate, date obținute în 2 tranșe separate, s-a recurs la standardizarea rezultatelor în mod matematic care a înlăturat variabilitatea valorilor obținute, trecându-le la o scală comună de referință. În procesul de standardizare a valorilor, scala nou-formată avea media stabilită drept valoare 0 (zero), iar deviația standard – 1 (unu), corespunzând astfel unei distribuții standarde normale – distribuția *z*. Prin urmare, după standardizarea valorilor, rezultatele plasate sub medie în varianta originală, au avut valori negative, iar cele cu rezultate mai mari de medie – valori pozitive, pe scala nou-formată. Testul *t* pentru eșantioane independente a fost aplicat pentru evidențierea posibilelor diferențe statistice semnificative.

Pentru a stabili valoarea predictivă a parametrilor cercetați în prognosticul transformării hemoragice, dar și a evoluției clinice nefavorabile pe durata spitalizării și la 3 luni distanță de la accidentul vascular cerebral ischemic (cuantificată prin valoarea scalei mRS), a fost realizată analiza ROC (eng. *Receiver-Operating Characteristic*) cu reprezentare grafică sub formă de curbe ROC și calculată aria/suprafața mai jos de nivelul curbei ROC - AUC (eng. *Area Under the Curve*). De asemenea, pentru fiecare parametru inclus în analiza ROC a fost stabilită valoarea pragului de predicție.

Pentru descrierea unui test diagnostic/prognostic medical, parametrii statistici utilizați cel mai frecvent și care au un grad informativ înalt, sunt sensibilitatea (probabilitatea unui test pozitiv la pacienții cu boala dată) și specificitatea (probabilitatea unui test negativ la pacienții fără boala dată). Curba ROC reprezintă ilustrarea grafică a sensibilității versus (1 - specificitatea). Suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC (AUC) indică capacitatea testului (parametrului studiat) de a diferenția persoanele cu sau fără boală/complicație. Cu cât suprafața este mai mare, cu atât testul are o valoare predictivă mai bună. O suprafață de 0 descrie un test „extrem de incorect”, care clasifică fiecare pacient bolnav ca fiind sănătos și fiecare pacient sănătos ca fiind bolnav. În caz de  $AUC=0,5$ , se descrie un test incorect, care nu este altceva, decât o clasificare întâmplătoare a pacienților ca fiind sănătoși sau bolnavi. În caz de  $AUC=1,0$ , se descrie un test perfect, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 100% [53].

Capacitatea („puterea”) de predicție/discriminare a unui test diagnostic sau prognostic, conform valorilor suprafeței AUC, variază în felul următor: pentru valori de 0,9-1,0 – capacitate excelentă ; 0,8-0,9 – capacitate bună; 0,7-0,8 – capacitate acceptabilă/rezonabilă; 0,6-0,7 – capacitate slabă, 0,5-0,6 – capacitate de predicție/discriminare absentă (rezultatul poate fi considerat a fi întâmplător) [145]. Prin multiplicare la 100, valorile pot fi redate procentual.

În cadrul studiului efectuat, la etapa inițială, pentru a stabili valoarea predictivă a

parametrilor incluși în cercetare, a fost efectuată analiza logistică binară, în care TH și evoluția clinică au servit drept variabile de răspuns, iar parametrii clinici, imagistici și de laborator analizați – variabile de predicție. Ulterior, pentru valorile obținute la analiza logistică binară au fost calculate sensibilitatea și specificitatea cu proiectarea curbelor ROC corespunzătoare valorilor prag de predicție cu valoarea de prognostic optimală. Indexul Youden (sensibilitate+specificitate-1) a fost aplicat pentru a selecta valorile optime ale sensibilității și specificității pentru fiecare parametru studiat [146].

Pentru determinarea valorilor-prag de predicție a TH, au fost realizate modele binare logistice, considerând TH drept variabilă de răspuns și parametrii studiați, drept predictorii. Ulterior, logaritmiul raportului de șanse (eng. *log(odds)*) au fost calculați pentru fiecare subiect de cercetare în parte, după care a fost efectuată analiza ROC cu determinarea valorilor prag optimale din punct de vedere al sensibilității și specificității, cu generarea la final a curbelor ROC și ariilor AUC.

O astfel de analiză a făcut posibilă elaborarea unor formule de calcul al riscului individualizat pentru TH, în dependență de predictorii analizați, ce permite calcularea algoritmului raportului de șanse pentru fiecare pacient în parte, dar și identificarea valorii-limită personalizate a pacientului (eng. *cut-off*) ce ar echilibra o sensibilitate și specificitate cât mai înaltă pentru riscul dezvoltării TH.

### 3. PARAMETRII CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR LA PACIENȚII CU INFARCT CEREBRAL ACUT CU ȘI FĂRĂ TRANSFORMARE HEMORAGICĂ

#### 3.1. Particularitățile clinico-imagistice ale pacienților cu accident vascular cerebral ischemic din loturile studiate

Studiul efectuat a inclus 150 de persoane, inclusiv 55 de pacienți în cohorta de cercetare (Lot A) – pacienți la care a fost depistată transformarea hemoragică a infarctului cerebral pe durata spitalizării, și 95 de pacienți în cohorta de control (Lot B) – pacienți cu accident vascular cerebral ischemic care nu s-a complicat prin transformare hemoragică pe durata aflării în staționar. Pentru a obține cohorte similare, conform parametrilor investigați, colectarea pacienților în lotul B (de control) a fost continuată până la omogenizarea grupurilor din punct de vedere al genului, vârstei și intervalului de la debutul simptomelor până la internarea în staționar.

Astfel, *vârsta medie* a pacienților din lotul general este de 71 de ani (minim 41 de ani, maxim 96 de ani), în lotul A fiind de 70 de ani (minim 43 de ani, maxim 96 de ani), iar în lotul B – 71 de ani (minim 41 de ani, maxim 94 de ani), fără diferențe statistice semnificative conform testelor statistice aplicate (testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul *t* pentru două eșantioane), cu valori  $p > 0.05$ .

Valorile medii, minime și maxime ale vârstei pacienților sunt demonstrate grafic în figura 4, iar descrierea parametrilor demografici, inclusiv vârsta, genul și timpul de la apariția simptomelor la internare, cu indicarea valorilor medii, mediane, deviațiilor standarde, intervalelor și valorilor *p* exacte, obținute la analiza comparativă a loturilor, este reflectată în tabelul 2.

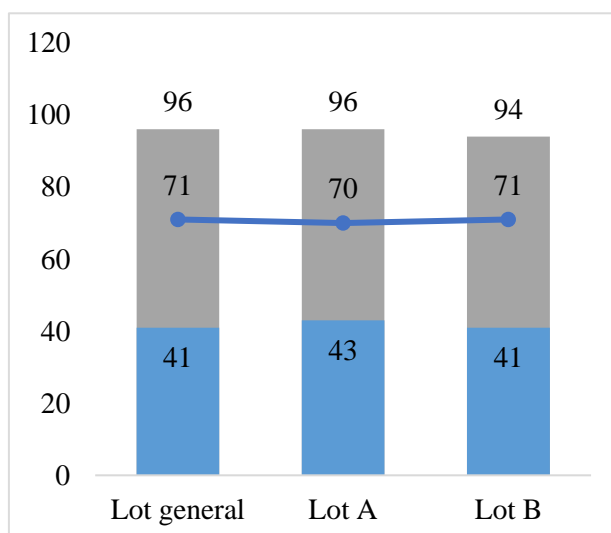


Figura 4. Analiza comparativă a pacienților analizați, conform vârstei, cu reprezentarea vârstei medii (linia albastră) pe fundal de valori maxime (porțiunea superioară, gri, a barelor) și minime (porțiunea inferioară a barelor, albastru-închis), ani. Lot A – lotul de cercetare, Lot B – lotul de control.

*Analiza conform genului* indică o repartizare aproximativ egală în lotul general (54% gen feminin = 81 pacienți, 46% gen masculin = 69 pacienți), cu rezultate similare în lotul de control (49% gen feminin = 47 pacienți, 51% gen masculin = 48 pacienți) și ușoară predominare a femeilor în grupul de cercetare (62% gen feminin = 34 pacienți, 38% gen masculin = 21 pacienți), statistic ne semnificativ (figura 5, tabelul 2).

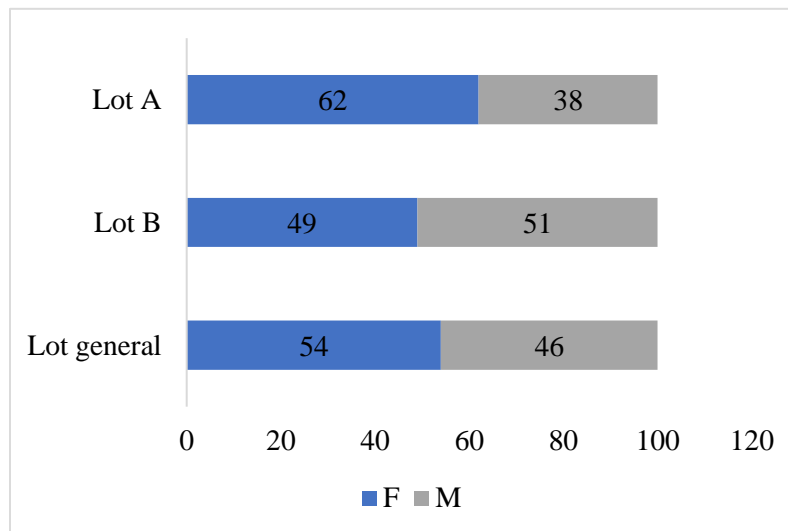


Figura 5. **Repartizarea după gen a pacienților (%), F – gen feminin, B – gen masculin.**

Un alt parametru investigat a fost *intervalul de la apariția primelor simptome de accident vascular cerebral până la internarea* în instituția specializată pentru diagnostic și tratament. Per general, toți pacienții s-au adresat/au fost aduși la spital în aproximativ 6 ore de la debutul simptomelor. În lotul general durata medie de adresare/internare a fost de 6h 15 min (375 min), durata minimă fiind de 1 h și maximă de 24 h. Este de menționat că un șir de pacienți prezentau simptome de AVC la trezire sau *wake-up stroke* (stroke la trezire, în traducere directă din limba engleză), nefiind posibilă stabilirea intervalului exact dintre debutul infarctului cerebral și internarea în staționar, dar fără a depăși 24h, conform criteriilor de includere în studiu. Ponderea acestora a constituit în lotul general 12,66% (19/150 pacienți), în grupul de cercetare 10,9% (6/55 pacienți) și 13,68% (13/95 pacienți) în cohorta de control, valorile fiind apropiate în loturile studiate și limitând erorile de analiză statistică ulterioară.

Durata până la internare a fost ușor mai redusă în eșantionul activ, de cercetare – lotul A, față de cel de control (lotul B) cu un interval mediu de 5h 44min (344 min), valori minime de 1h și maxime de 20h (lot A) versus valori medii de 6h 34min (394 min), valori minime de 1h și maxime de 24h (lot B).

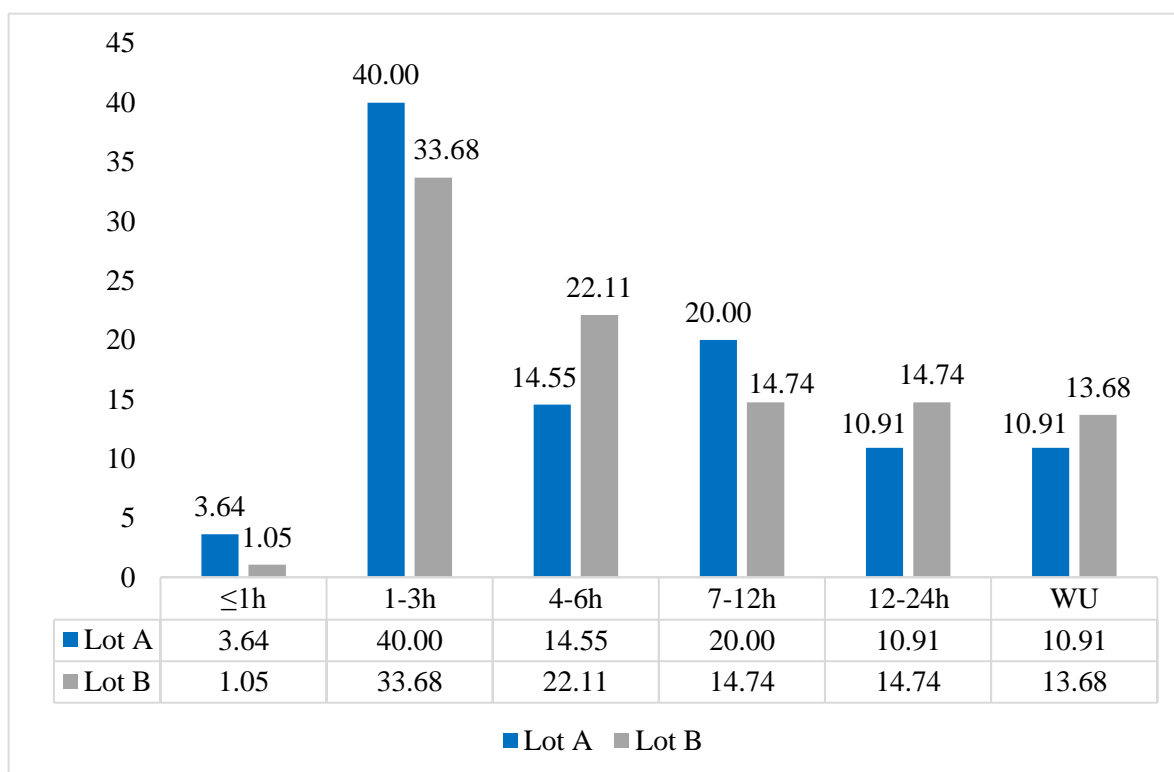
Rezultatele descrise mai sus, cu valorile *p* exacte pentru corelație statistică, sunt redată în tabelul 2.

Tabelul 2. Analiza comparativă a parametrilor demografici la pacienții incluși în cercetare

Parametrul analizat	Lot general, N = 150 <sup>1</sup>	Lot A, N = 55	Lot B, N = 95	Valoare-p <sup>2</sup>
<i>Vârsta</i> (ani)				0.51
Medie (SD)	71 (10)	70 (10)	71 (10)	
Mediană (IQR)	70 (12)	69 (10)	70 (14)	
Interval (eng. <i>range</i> )	41 - 96	43 - 96	41 - 94	
<i>Genul</i> (nr, %)				0.14
Feminin	81 (54%)	34 (62%)	47 (49%)	
Masculin	69 (46%)	21 (38%)	48 (51%)	
<i>Durata de la simptome la internare</i> (minute)				0.37
Medie (SD)	375 (318)	344 (278)	394 (340)	
Mediană (IQR)	240 (360)	240 (360)	240 (360)	
Interval (eng. <i>range</i> )	60 - 1,440	60 - 1,200	60 - 1,440	
WU	19 (12,66%)	6 (10,9%)	13 (13,68%)	
<b>Notă:</b> <sup>1</sup> n (%); SD ( <i>standard deviation</i> ) = deviație standard, IQR ( <i>interquartile range</i> ) = intervalul de cuartile, WU ( <i>wake-up</i> ) = simptome de AVC la trezire; <sup>2</sup> testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.				

Din punct de vedere clinico-practic, prezintă interes sub-analiza pe intervale de timp a pacienților cu AVC ischemic, privind durata cuprinsă între debutul simptomelor clinice și internarea în staționar, dat fiind timpul limitat pentru aplicarea tratamentului specific de revascularizare farmacologică ( $\leq 4.5$ h) și/sau chirurgicală ( $\leq 6$ h).

În lotul general de studiu, 38% din pacienți (57 persoane) au fost internați în primele 3 ore de la debutul simptomelor – potențial tratabili prin tromboliză, și 19,33% din pacienți (29 de persoane) în intervalul de 4-6 ore - potențial tratabili prin trombectomie mecanică, peste 40% (42,67%) din pacienți adresându-se înafara ferestrei terapeutice. Analiza comparativă a pacienților din cele două grupuri de cercetare, a evidențiat o pondere mai mare a pacienților cu adresabilitate precoce (în primele 3 ore) în lotul A (43,64%) față de lotul B (34,73%). Totuși, atunci când includem pacienții care s-au adresat până la 6h de la debutul simptomelor, diferența dintre loturi se micșorează semnificativ: 58.19% în lotul activ, de cercetare, și 56.84% în lotul de control. Similar grupului general, circa 40% de pacienți, atât în cohorta activă, cât și în cea de control, se adresează și ulterior se internează după timpul admis pentru aplicarea tratamentului specific de recanalizare vasculară cerebrală. Parametrii temporali descriși sunt reflectați în figura 6.



**Figura 6. Analiza comparativă a loturilor de studiu după intervalul cuprins între debutul simptomelor clinice și internarea în staționar specializat (%). Lot A – lotul de cercetare, Lot B – lotul de control.**

Protocolul de cercetare a presupus colectarea a 5 ml de sânge venos în primele 24h de la debutul simptomelor de AVC pentru testarea biomarkerilor integrității barierei hematoencefalice – metaloproteineaze matriceale. În cadrul studiului realizat, sângele a fost colectat în primele  $21.9 \text{ h} \pm 51.6 \text{ min}$  per total, fiind de  $22.08 \text{ h} \pm 22.08 \text{ min}$  în lotul de control și  $21.56 \text{ h} \pm 110 \text{ min}$  în cel de cercetare, fără diferențe statistic semnificative ( $p = 0.81$ ), ceea ce vorbește despre rezultatele comparabile în grupurile analizate.

*Clasificarea etiopatogenică TOAST* (eng. *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, 1993*) a accidentelor vasculare cerebrale ischemice include 5 tipuri majore de infarct cerebral, inclusiv AVC determinat de: 1. Macroangiopatie sau ateroscleroza arterelor mari; 2. Embolie de origine cardiacă; 3. Microangiopatie sau ocluzie a arterelor mici cerebrale (lacune); 4. Altă etiologie determinată; 5. Etiologie neprecizată (două cauze posibile; nici o cauză identificată; examinări incomplete) [5].

Pacienții incluși în cercetare au prezentat următoarea repartizare procentuală, conform mecanismelor etiopatogenetice, reflectată în figura 7. Se poate observa o predominare a tipului 2 de infarct cerebral, determinat de embolia vaselor cerebrale de origine cardiacă.

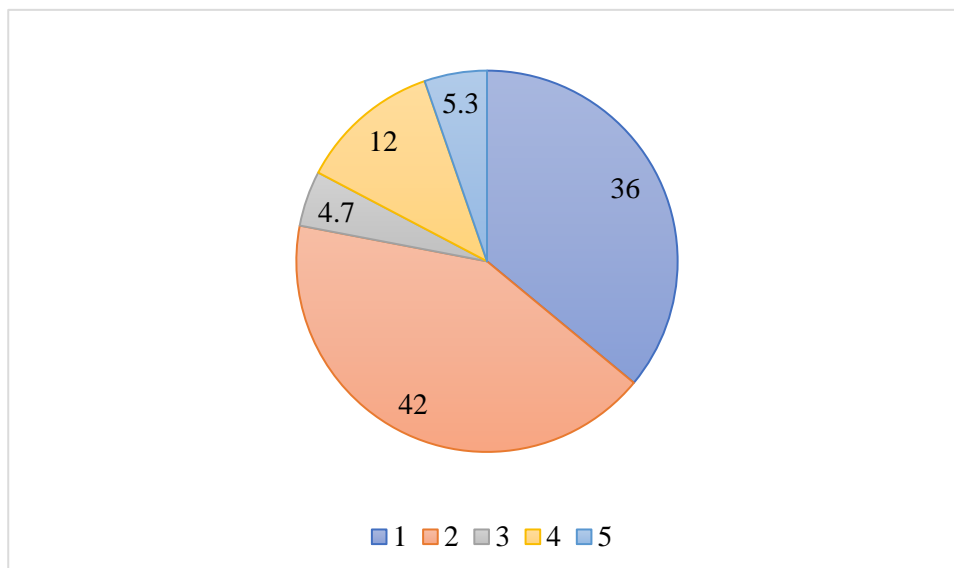


Figura 7. **Repartizarea pacienților conform tipului etiopatogenic al infarctului cerebral după clasificarea TOAST (%).** 1 = AVC prin ateroscleroza arterelor cerebrale mari, 2 = AVC cardioembolic, 3 = AVC lacunar, 4 = AVC de altă etiologie determinată, 5 = AVC criptogen.

Atunci când analizăm comparativ loturile de studiu obținem următoarele rezultate (figura 8): în cohorta de control predomină tipul 1 de AVC – aterotrombotic (42.1%), fiind urmat la diferență mică de tipul 2 de infarct cerebral – cardioembolic (35.79%).

În lotul activ de cercetare, domină în mod cert pacienții cu infarct cerebral cardioembolic – 52.73%, urmați de pacienții cu AVC aterotrombotic cu o pondere de 2 ori mai mică – 25.45%. Mai putem observa faptul că în lotul A nu au fost înregistrați pacienți cu AVC ischemic lacunar, care alcătuiesc 7.37% în lotul de control. În lotul de cercetare se poate observa o pondere de 9.09% a cazurilor de AVC criptogen, de 3 ori mai mult decât în lotul de control – 3.16%.

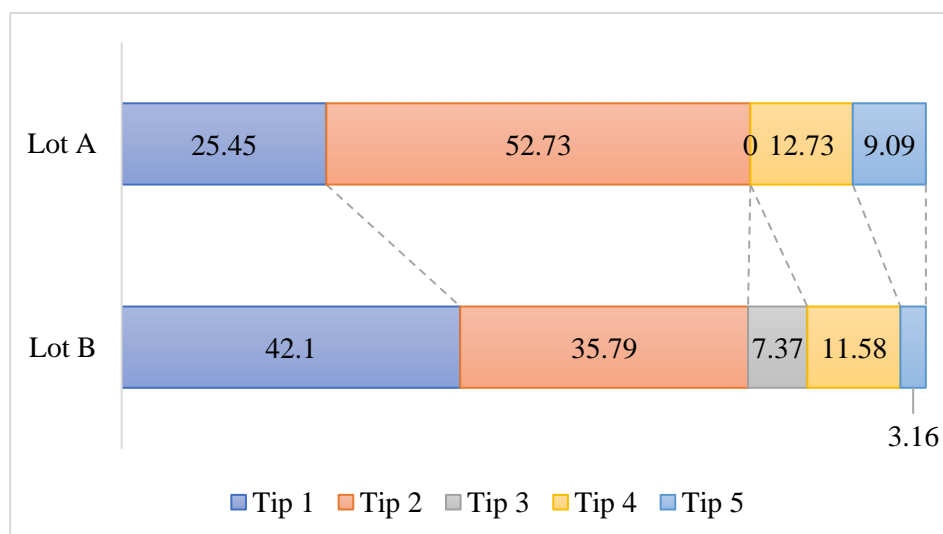


Figura 8. **Repartizarea pacienților după tipul etiopatogenic al AVC-ului ischemic conform clasificării TOAST (%).** Lot A = lotul de cercetare, Lot B = lotul de control.

După analiza parametrilor imagistici, în cadrul studiului efectuat, 55 de pacienți (36,66%) au prezentat TH a infarctelor cerebrale, majoritatea fiind cu tipul I de TH, și anume infarct hemoragic (IH) de tip 1 – 23 pacienți, 42% (de exemplu pacienta nr. 20, figura 9).

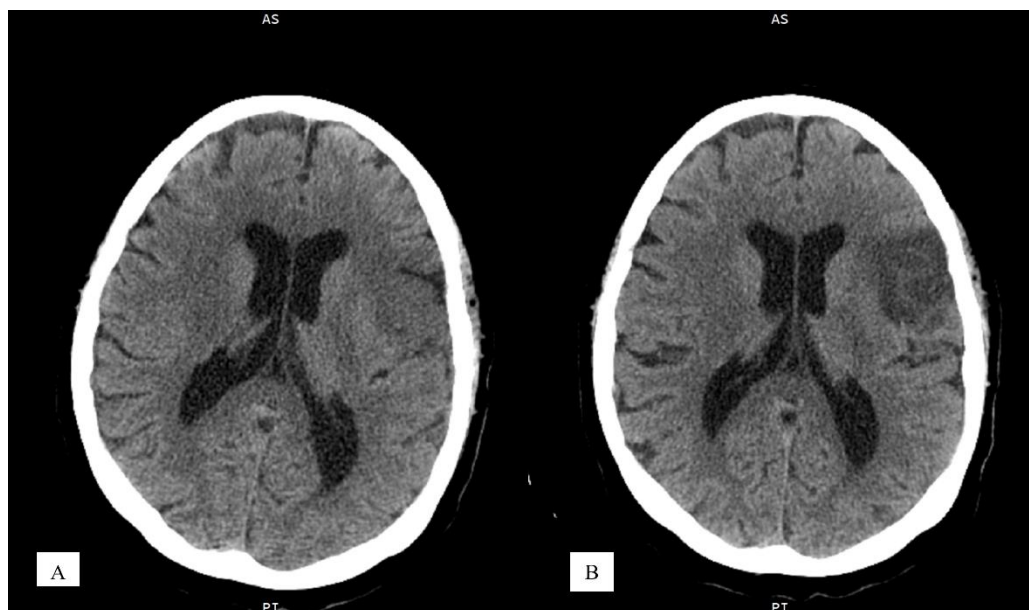


Figura 9. Investigația prin CT nativă la internare (A) și la 48h distanță (B) a pacientei nr. 20, 69 ani. ASPECTS primar – 7 puncte, ASPECTS repetat – 6 puncte cu prezența peteșilor marginale, non-confluente (săgeți) caracteristice pentru TH de tip IH de tip 1.

Subtipul I de TH este urmat de un număr aproximativ egal de cazuri pentru TH de tip IH de tip 2 (11 pacienți, 20%, inclusiv pacienta nr. 81, figura 10) și hematom parenchimos (HP) de tip 1 (12 pacienți, 22%), inclusiv pacienta nr. 87, figura 11.

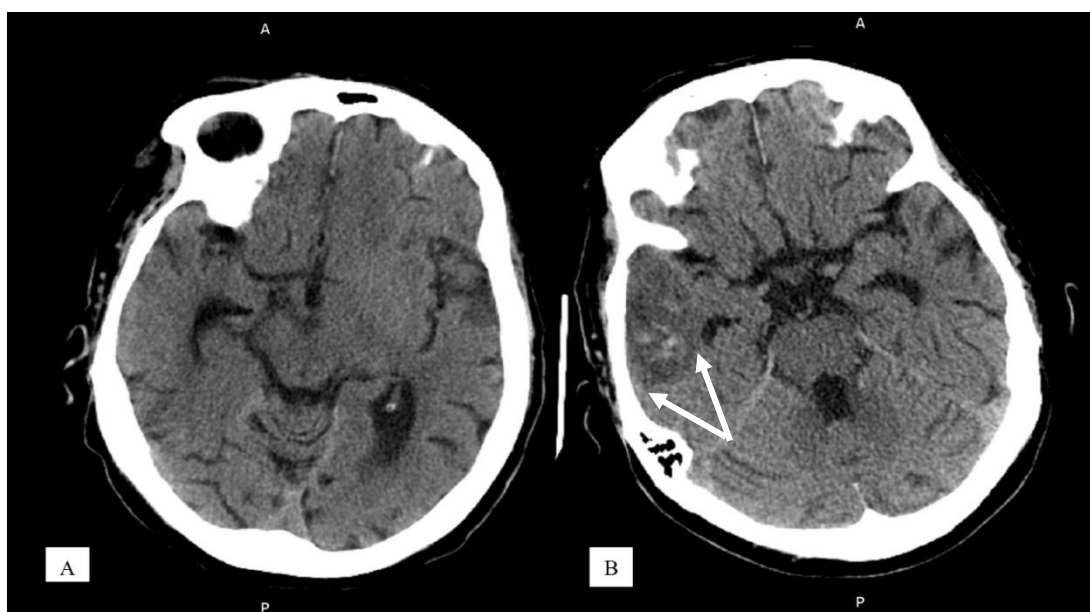
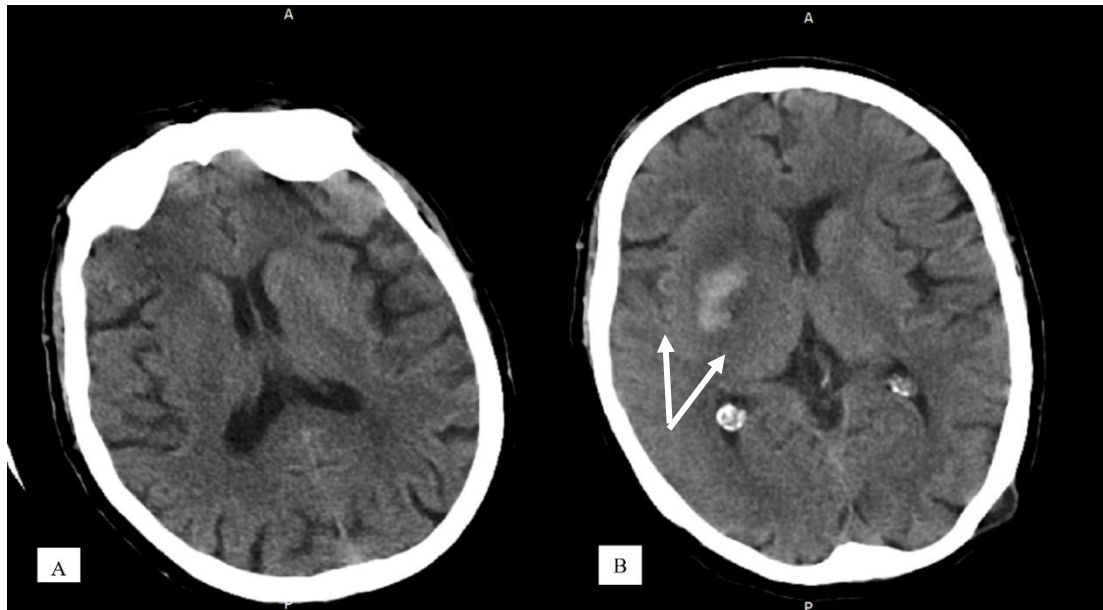


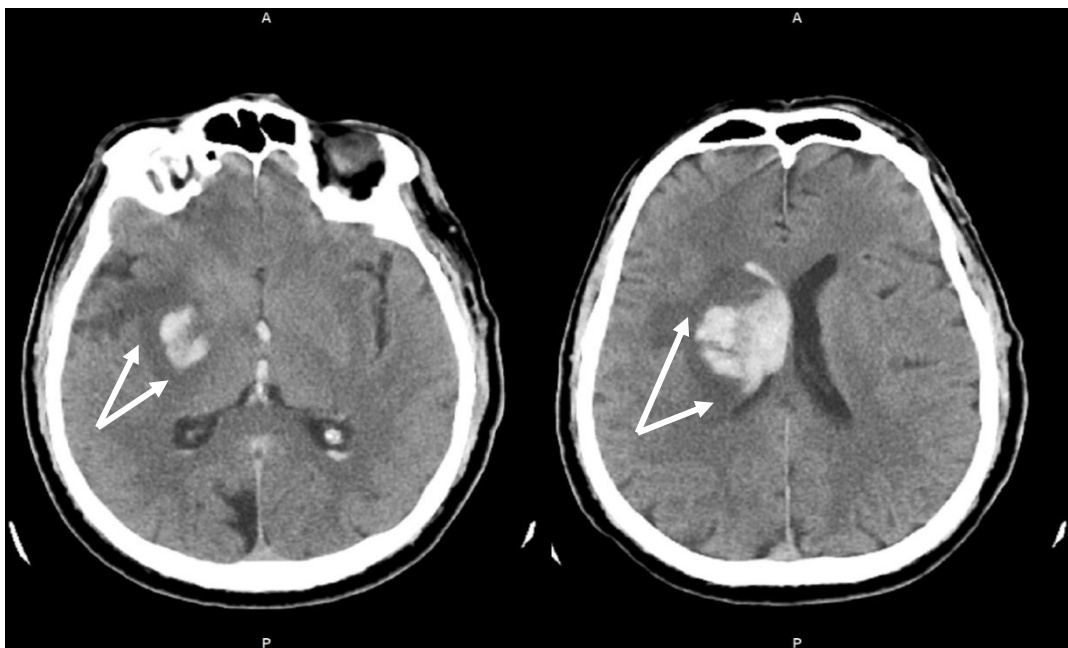
Figura 10. Investigația prin CT nativă la internare (A) și la 24h distanță (B) a pacientei nr. 81, 70 ani. ASPECTS primar – 9 puncte, ASPECTS repetat – 8 puncte cu prezența peteșilor confluenți (săgeți) caracteristice pentru TH de tip IH de tip 2.





**Figura 11. Investigația prin CT nativă la internare (A) și la 24h distanță (B) a pacientei nr. 87, 67 ani. ASPECTS primar – 10 puncte, ASPECTS repetat – 3 puncte cu prezența unui hematom (săgeți) ce ocupă mai puțin de 1/3 din volumul infarctului cerebral și efect de volum minim caracteristic pentru TH de tip HP de tip 1.**

Cele mai puține cazuri s-au înregistrat pentru hematoamele parenchimotoase de tip 2 (9 pacienți, 16%), inclusiv pacientul nr. 112, figura 12.



**Figura 12. Investigația prin CT nativă la 72h de la debutul simptomelor a pacientului nr. 112, 69 ani. ASPECTS primar – 6 puncte, ASPECTS repetat – 4 puncte cu prezența unui hematom (săgeți) ce ocupă mai mult de 1/3 din volumul infarctului cerebral și efect de volum exprimat caracteristic pentru TH de tip HP de tip 2.**

Reprezentarea grafică a distribuției procentuale a pacienților din lotul activ al cercetării, conform tipului de TH, este redată în figura 13.

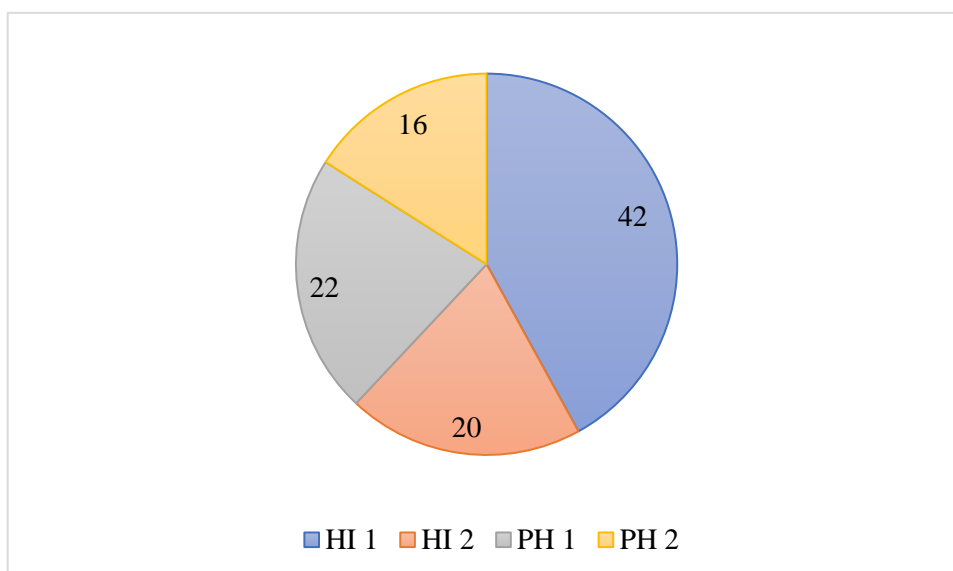


Figura 13. Pondere subtipurilor de transformare hemoragică în cohorta de lucru a studiului (%). *HI* – *haemorrhagic infarction* (infarct hemoragic), *PH* – *parenchymal haematoma* (hematom parenchimat).

Din cei 55 de pacienți cu TH incluși în studiu, 17 (30.9% din cazurile de TH și 11.33% din numărul total de pacienți) au prezentat agravare a stării clinice cu necesitatea reexaminării prin imagistică cerebrală unde s-au depistat semne de sângerare intracerebrală pe fundal de leziuni ischemice formate – transformare hemoragică. În mediu, s-a înregistrat o majorare cu  $5.12 \pm 0.98$  puncte conform scalei NIHSS (minim 1 punct, maxim 14 puncte). Dihotomizarea rezultatelor în 2 categorii: majorare cu 1-3 puncte, echivalent al unei TH simptomatice minore și  $\geq 4$  puncte (TH simptomatice majoră), a evidențiat că 8 pacienți aveau o agravare minoră (5.33% din cohorta generală), iar 9 – majoră (6% din cohorta generală).

Ne-am propus să analizăm dacă există o *corelație dintre tipul etiopatogenetic al infarctului cerebral și riscul pentru transformare hemoragică* în cohorta activă de lucru. Utilizând metoda de regresie logistică, s-a constatat faptul că TH este semnificativ mai frecventă la pacienții cu AVC cardioembolic față de cel aterotrombotic ( $p=0.026$ ) și la pacienții cu AVC criptogen față de pacienții cu AVC determinat de ateroscleroza arterelor de calibru mediu și mare ( $p=0.049$ ). Detaliile metodei de regresie aplicate pentru aprecierea corelației dintre tipul AVC-ului și dezvoltarea complicației prin transformare hemoragică au fost expuse în Anexa 2, pag.130.

Analiza comparativă a loturilor a evidențiat faptul că pacienții cu TH (lotul A) au necesitat *internare în unitatea de terapie intensivă (TI)* semnificativ mai frecvent – 47%, decât pacienții fără TH (lotul B) – 18%. În mediu, pacienții cu TH au fost internați în TI pe o durată de 7 zile, iar cei fără TH – 4 zile. Informațiile privind ponderea și durata îngrijirilor în condiții de TI la pacienții incluși în cercetare sunt detaliate în tabelul 3.

**Tabelul 3. Rata de spitalizare și durata tratamentului în unitatea de terapie intensivă a pacienților cu infarct cerebral incluși în cercetare**

<b>Parametrul analizat</b>	<b>Lot general, N = 150<sup>1</sup></b>	<b>Lot A, N = 55</b>	<b>Lot B, N = 95</b>	<b>Valoare-p<sup>2</sup></b>
<i>Internare în TI, nr (%)</i>	43 (29%)	26 (47%)	17 (18%)	<0.001
<i>Durata tratamentului în TI (zile)</i>				0.080
Medie (SD)	6 (7)	7 (8)	4 (4)	
Mediană (IQR)	3 (6)	3 (8)	2 (3)	
Interval (eng. range)	1 - 29	1 - 29	1 - 16	
<i>Notă: <sup>1</sup>n (%); SD (standard deviation) = deviație standard, IQR (interquartile range) = intervalul de quartile. <sup>2</sup>testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.</i>				

Analiza spectrului și frecvenței factorilor de risc pentru infarct cerebral, la pacienții studiați, a evidențiat faptul că hipertensiunea arterială (HTA) a fost cel mai prevalent factor de risc pentru dezvoltarea unui AVC, fiind prezentat la 97% din cazurile studiate (146/150 pacienți), fiind urmată de fibrilație atrială (FA) – 57% (85/150 pacienți), obezitate - 41% (61/150 pacienți), diabet zaharat (DZ) – 35% (52/150 pacienți), AVC în antecedente (past-stroke) – 22% (33/150 pacienți), infarct miocardic (IM) în antecedente – 10% (15/150 pacienți), fumat – 9.3% (14/150 pacienți), consum de alcool – 7.3% (11/150 pacienți).

Analiza comparativă a frecvenței factorilor de risc în loturile studiate (cu și fără transformare hemoragică ulterioară a infarctului cerebral) este expusă în figura 14, unde se poate observa faptul că, doar în cazul fibrilației atriale, diferența de pondere în grupurile cercetate este una semnificativă: 73% în grupul de lucru versus 47% în grupul de control,  $p = 0.003$ .

Rata obezității la pacienții cu AVC și TH a fost de 47%, cu 9% mai mare decât la pacienții fără TH (38%), diferență care, totuși, nu s-a dovedit a fi una statistic semnificativă în studiul actual ( $p = 0.25$ ). De asemenea, atunci când am comparat valorile indicelui masa-corp în cele 2 loturi de studiu, am obținut valori apropiate, respectiv  $29.1 \pm 0.79$  în lotul A (de cercetare) și  $29 \pm 0.63$  în lotul B (de control),  $p = 0.92$ .

În Anexa 3 de la pagina 133, poate fi găsită analiza detaliată, pe loturi, a ponderii factorilor de risc, valorilor medii, minime, maxime și medianei pentru fiecare factor în parte.

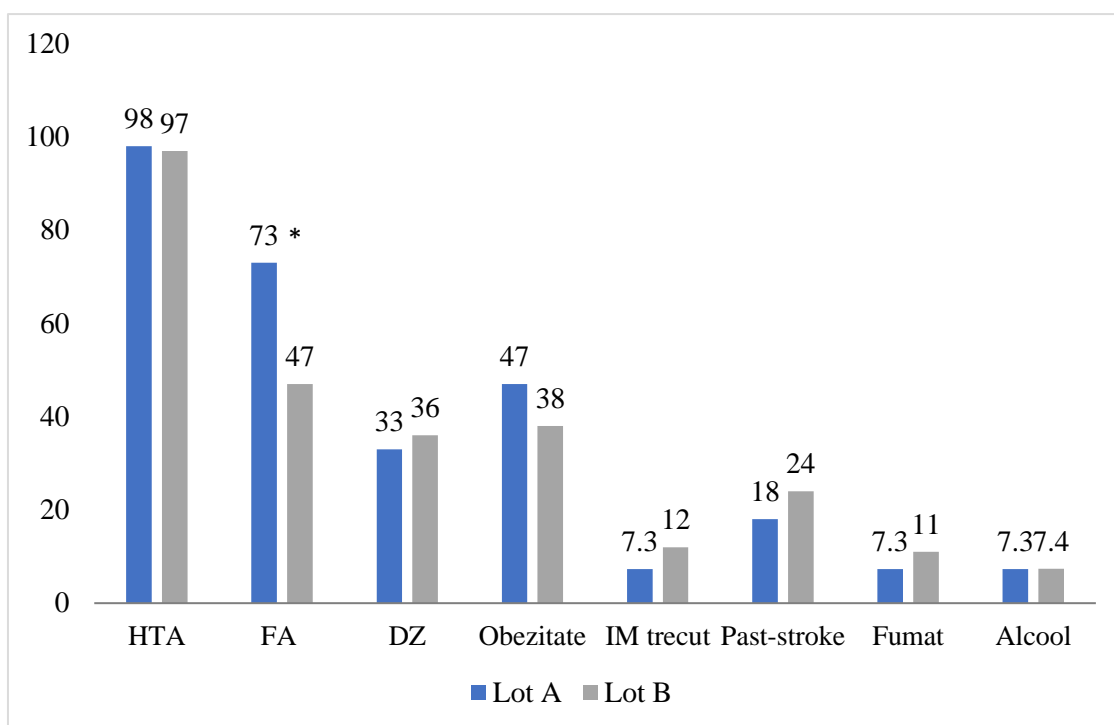


Figura 14. **Ponderea factorilor de risc clinici la pacienții cu AVC și transformare hemoragică (lotul A) comparativ cu pacienții fără TH (lotul B) - %.**  
\*diferență statistic semnificativă (p=0.003).

Conform datelor bibliografice, există *corelație între tratamentele primite anterior accidentului vascular cerebral ischemic și riscul pentru transformare hemoragică* în caz de infarct cerebral. În acest context, am analizat ce medicamente primeau pacienții până la dezvoltarea evenimentului ischemic cerebral, per ansamblu și în mod comparativ, la pacienții cu (lot A) și fără TH (lot B) ulterioară.

Una din direcțiile de tratament urmărite a fost medicația primită pentru controlul factorilor de risc modificabili prezenți la subiecții studiați, inclusiv terapia antihipertensivă zilnică, tratamentul diabetului zaharat cu remedii antidiabetice orale (ADO) și insulină, în mod separat, cât și terapia hipolipemiantă cu statine, rezultatele fiind reflectate în figura 15.

Din numărul total de pacienți, 117 (78%) au urmat tratament antihipertensiv până la AVC, cu o pondere de 82% în lotul activ (45/55 pacienți) și 76% (72/95 pacienți) în lotul de control, fără ca aceasta să fie statistic semnificativă (p = 0.39) – figura 15. Atunci când analizăm ponderea persoanelor înregistrate cu hipertensiune arterială și rata tratamentului administrat, obținem o pondere ușor mai mare de 80.13% (117/146 de pacienți depistați anterior cu HTA) în lotul general, în lotul activ – 83.33% (45/55 pacienți) și cel de control – 78.26% (72/92 pacienți).

La investigația privind tratamentul diabetului zaharat cu antidiabetice orale și insulină, am înregistrat un număr de 26 pacienți (17%) ce primeau ADO, dintre care 9 pacienți în cohorta de

cercetare (16%) și 17 pacienți (18%) în cea de control,  $p = 0.81$ . Insulinoterapie până la AVC era administrată de numai 8 pacienți (5.3%), inclusiv 7 (7.4%) în lotul de control și doar un pacient (1.8%) în lotul de cercetare,  $p = 0.26$  – figura 15.

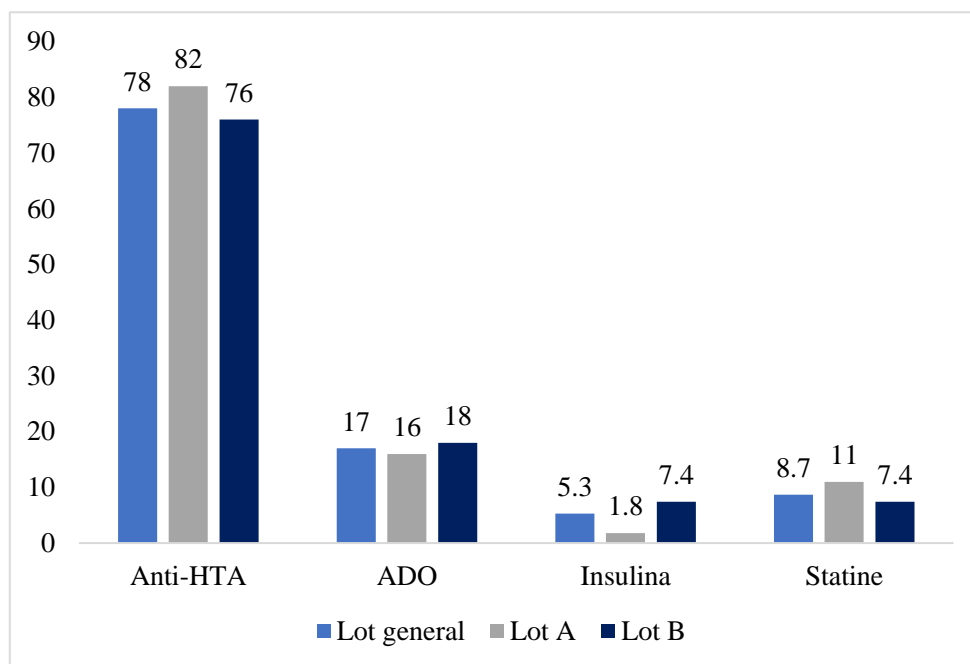


Figura 15. Repartizarea pacienților conform medicației anterioare (antihipertensive – Anti-HTA, antidiabetice orale - ADO, insulină, statine), %.

Am studiat ulterior câți dintre pacienții cu diabet zaharat confirmat până la AVC au primit tratament hipoglicemiant (ADO și insulină), obținând un procent de 65.38% (34 din 52 de pacienți) în lotul general, 55.55% (10 din 18 pacienți) în cohorta de cercetare și 70.58% (24 din 34 de pacienți) în lotul de control.

Din cei 150 de pacienți studiați, 13 (8.7%) primeau statine, cu un număr aproximativ egal repartizat în loturile cercetate – 6 pacienți (11%) în lotul A și 7 pacienți (7.4%) în lotul B,  $p = 0.55$  – figura 15.

Terapia antiagregantă și anticoagulantă prezintă un interes aparte în studiile privind riscul pentru transformare hemoragică, motiv pentru care ne-am propus să cercetăm acest aspect la pacienții din studiul nostru. Acest parametru ar putea să ne răspundă la două întrebări, și anume, dacă tratamentele respective pot crește riscul pentru transformare hemoragică și dacă loturile de studiu sunt uniforme și comparabile statistic, din moment ce sunt studiați și alți potențiali factori de risc pentru TH post-AVC.

În figura 16 sunt expuse datele privind rata terapiei cu preparate antiplachetare, aceasta fiind de 40% (60/150 pacienți) în lotul general, fără diferențe statistic semnificative între cele 2 loturi studiate, cu 42% (23/55 pacienți) în lotul de cercetare și respectiv 39% (37/95 pacienți) în lotul de control,  $p = 0.73$ .

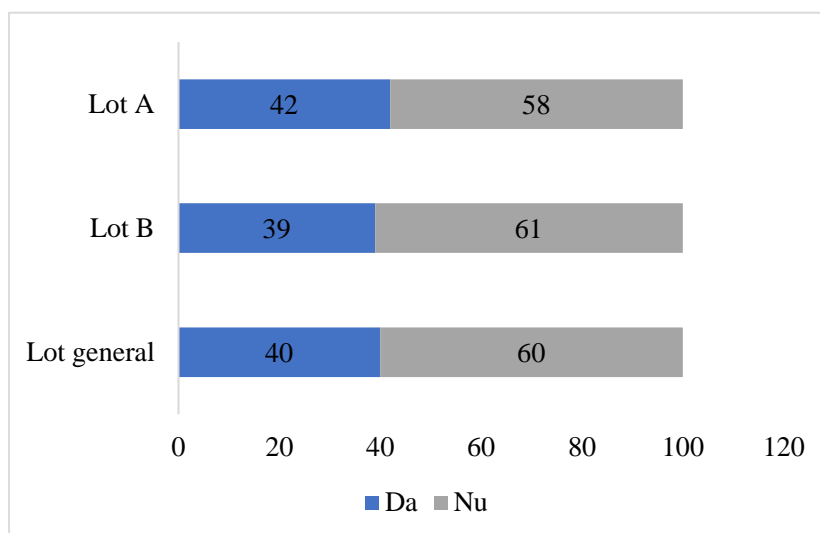


Figura 16. **Repartizarea pacienților studiați conform terapiei anterioare cu antiagregante (%). Lot A – lotul de cercetare, Lot B – lotul de control.**

Atunci când am analizat câți pacienți primesc tratament cu anticoagulante (fără a le discrimina pe clase conform mecanismelor de acțiune), am înregistrat 20 de astfel de pacienți (13%), a câte 10 pacienți per lot (18% în lotul A și 11% în lotul B),  $p = 0.18$ , rezultatele fiind arătate în figura 17.

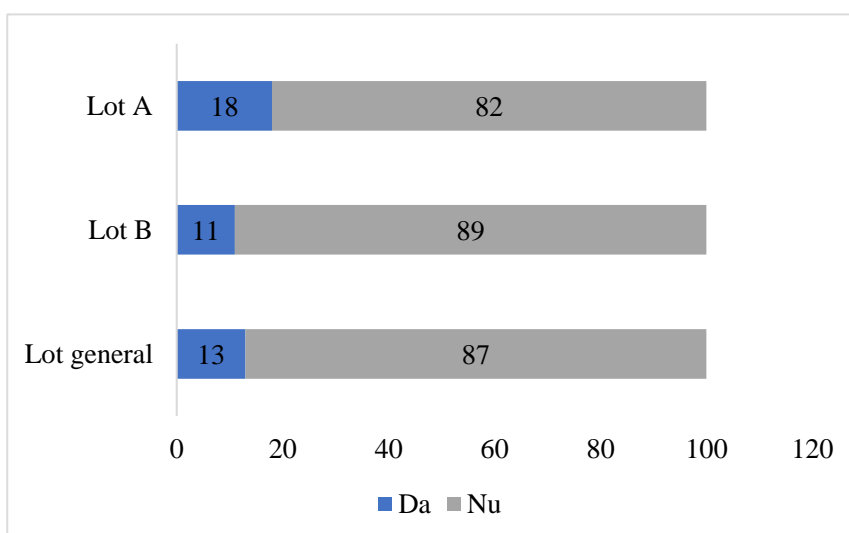


Figura 17. **Repartizarea pacienților studiați conform terapiei anterioare cu anticoagulante (%). Lot A – lotul de cercetare, Lot B – lotul de control.**

Totuși, dacă includem doar pacienții cu fibrilație atrială confirmată până la infarctul cerebral, ponderea pacienților cu tratament anticoagulant se majorează ușor, fiind de 23.53% (20 din 85 de pacienți) în lotul general, 25% (10 din 40 pacienți) în lotul cu TH și 22.22% (10 din 45 pacienți) în lotul fără transformare hemoragică.

De asemenea, am înregistrat pacienții ce au beneficiat de *terapie de revascularizare cerebrală medicamentoasă (tromboliză) și/sau chirurgicală (trombectomie)* la internarea în staționar. Din numărul total de 150 de pacienți, 21 au primit un astfel de tratament (14%), dintre care 13 (24%) în lotul de cercetare și 8 (8.4%) în lotul de control, diferența fiind una statistic semnificativă cu  $p = 0.01$ . Rezultatele sunt reflectate în figura 18.

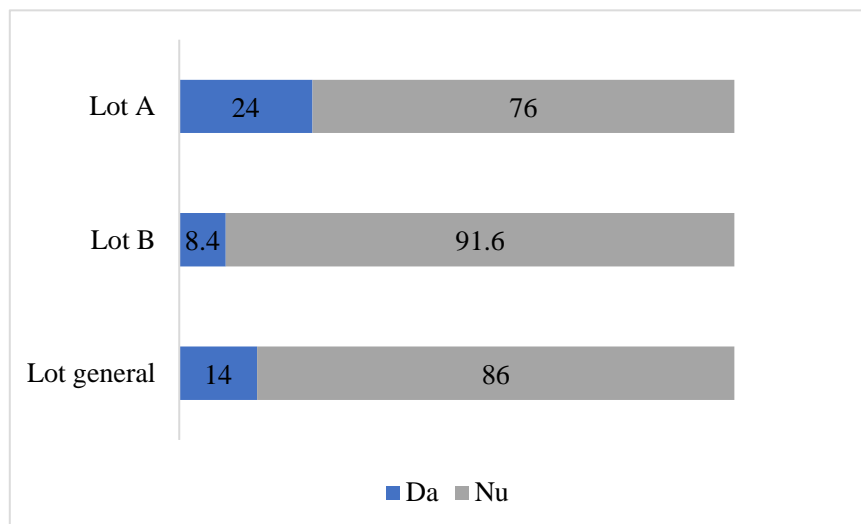


Figura 18. **Repartizarea pacienților studiați conform terapiei de revascularizare cerebrală (%). Lot A – lotul de cercetare, Lot B – lotul de control.**

După analiza intervalului de la debutul simptomelor până la adresare/internare în condiții de staționar, redată în figura 6, pag. 53, putem face o comparație țintită a pacienților care ar fi putut beneficia de tratament de revascularizare cerebrală (medicamentoasă, chirurgicală) și a numărului real de pacienți care au primit tratament specific AVC-ului ischemic. Așadar, în primele 6h de la debutul simptomelor de infarct cerebral s-au adresat 86 de pacienți din lotul total de 150 de pacienți, dintre care 21 au primit fie tromboliză medicamentoasă cu rt-PA (eng. *recombinant tissue plasminogen activator* – activatorul recombinat al plasminogenului tisular), fie tromboliză mecanică, fie ambele proceduri, ceea ce constituie 24.42%. Pentru lotul activ al cercetării, 13 din cei 32 de pacienți internați în primele 6h au primit tratament specific de revascularizare, atingând cifra de 40.63%, semnificativ mai mult decât în lotul de control, unde doar 8 din 54 pacienți (14,81%) potențial tratabili au beneficiat de terapie specifică.

Pentru a evidenția posibila factori care influențează rata de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale la pacienții incluși în studiu, am comparat metodele de tratament specific de revascularizare cerebrală aplicate în cele 2 loturi de cercetare, rezultatele fiind expuse în figura 19. Putem observa că toți cei 8 pacienți din lotul de control au primit tratament prin tromboliză medicamentoasă cu rtPA, iar în lotul de cercetare – 5 pacienți au primit tratament cu alteplază, 5 – au fost supuși intervenției de trombectomie mecanică și 3 au primit inițial rtPA (alteplază),

care a fost urmată de procedura chirurgicală de trombextracție, dată fiind lipsa ameliorării clinice pe fundal de terapie medicamentoasă.

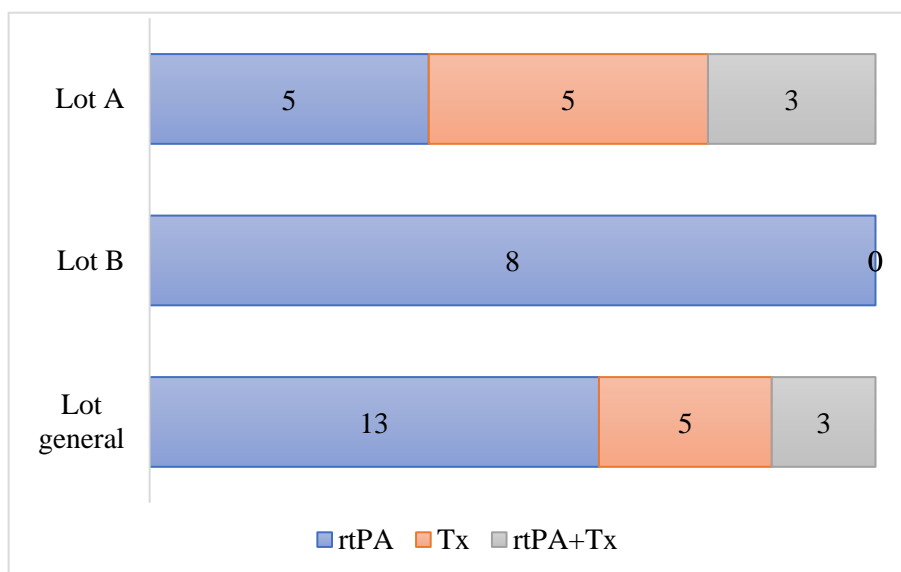


Figura 19. **Repartizarea pacienților din loturile de studiu conform procedurii de revascularizare cerebrală aplicate (nr. abs.).** rtPA – eng. *recombinant tissue plasminogen activator* – activatorul recombinat al plasminogenului tisular, Tx – trombextracție.

*Severitatea infarctului cerebral*, din punct de vedere clinic, a fost cuantificată cu ajutorul câtorva scoruri clinice, inclusiv scala NIHSS (eng. *National Institutes of Health Stroke Scale*), indicele SPAN-100 (eng. *Stroke Prognostication by Using Age and NIHSS score - SPAN-100 index*) și scorul THRIVE (eng. *The totaled health risks in vascular events*).

Scala NIHSS a fost evaluată la internarea pacienților și externarea acestora. Pacienții erau considerați a avea un AVC minor dacă punctajul acumulat varia între 1-4 puncte, AVC moderat pentru 5-15 puncte, AVC moderat spre sever pentru 16-20 puncte și AVC sever/major pentru 21-42 de puncte.

La internare, în mediu, în lotul total de pacienți, punctajul a fost de 13 puncte (minimum 2 puncte, maximum 30 de puncte), iar la externare de 9 puncte (minimum 0 puncte, maximum 24 de puncte).

Atunci când am analizat în mod comparativ evoluția scalei NIHSS pe loturile de studiu, am obținut diferențe statistic semnificative ( $p < 0.001$ ) atât la internare, cât și la externare. Astfel, pacienții din lotul cu transformare hemoragică (lotul A) au avut un punctaj mediu de 15 puncte la internare (minim 4 puncte, maxim 22 puncte), iar pacienții din lotul de control – 11 puncte (minim 2 puncte, maxim 30 puncte). Aceeași diferență semnificativă se menține la externare unde pacienții din lotul de cercetare au acumulat în mediu 12 puncte (minim 2 puncte, maxim 21 puncte), iar cei din lotul B – 8 puncte (minim 0 puncte, maxim 24 puncte). Rezultatele sunt reprezentate în figura 20a și 20b.



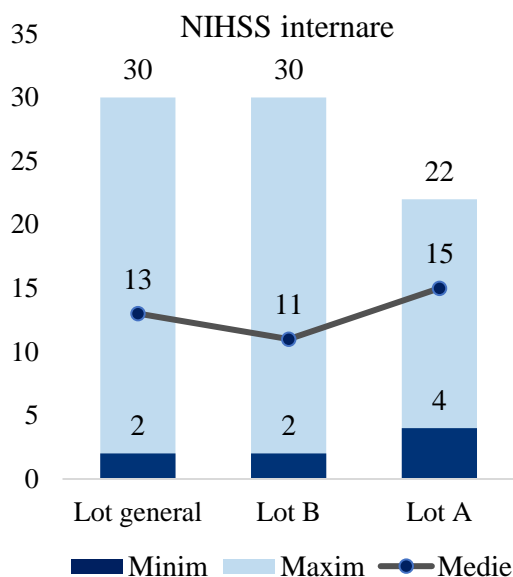


Figura 20a. Analiza comparativă a loturilor de studiu conform punctajului acumulat cu scala NIHSS la internare (valori medii, minime, maxime - puncte), cu diferență statistic semnificativă între loturile A și B (\* p<0.001).

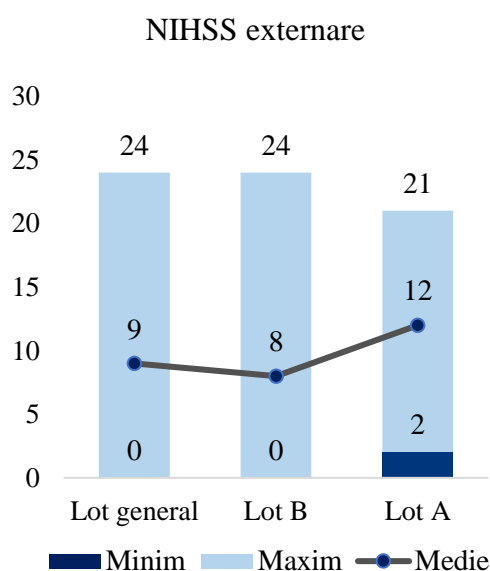


Figura 20b. Analiza comparativă a loturilor de studiu conform punctajului acumulat cu scala NIHSS la externare (valori medii, minime, maxime - puncte), cu diferență statistic semnificativă între loturile A și B (\* p<0.001).

Prezintă interes, în cazul studiului efectuat, analiza comparativă a pacienților din prisma severității infarctului cerebral pe categorii, după punctajul absolut acumulat cu scala NIHSS.

În figura 21 este demonstrată repartizarea pacienților la internare după punctajul NIHSS. Se poate observa că în lotul de control majoritatea pacienților au prezentat AVC moderat (5-15 puncte = 64.21%), cu un număr egal de pacienți cu AVC minor (1-4 puncte) și moderat spre sever (16-20 puncte) – câte 13.68% și doar 8.42% cu AVC major (21-42 puncte).

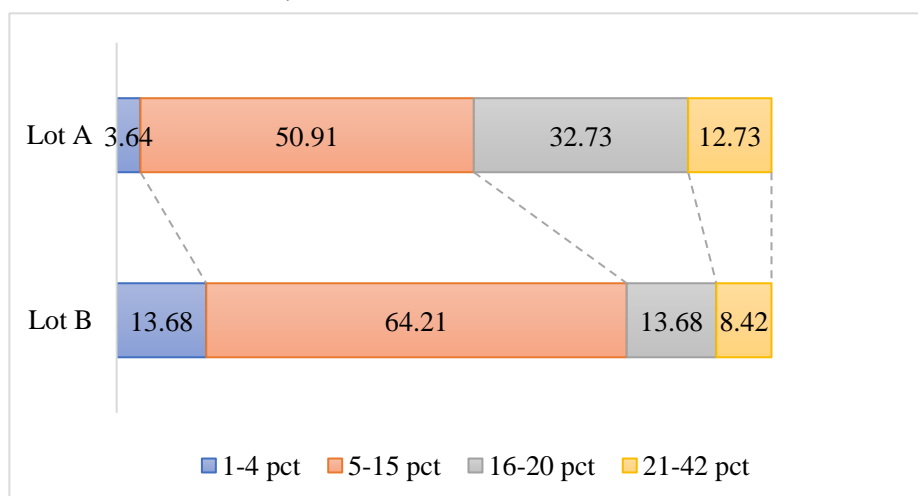


Figura 21. Repartizarea pacienților după severitatea AVC-ului ischemic la internare conform punctajului la scala NIHSS (%).

Lot A = lotul de cercetare, Lot B = lotul de control, pct = puncte.

În lotul de cercetare, repartizarea prezintă diferențe importante. Chiar dacă majoritatea pacienților din cohorta cu TH (lotul A) s-au prezentat cu AVC moderat (50.91%), ponderea pacienților cu AVC minor e mult mai mică (3.64%), iar a celor cu AVC moderat spre sever (32.73%) și sever/major (12.73%) este mult mai mare decât la pacienții fără transformare hemoragică ulterioară pe durata spitalizării (lotul B). Aceeași tendință, a severității infarctului cerebral conform scalei NIHSS, se menține și la externare – figura 22, unde putem observa faptul că pacienții cu AVC și TH au o pondere semnificativ mai mică a formelor ușoare de AVC (5.41% vs 34.62%), dar semnificativ mai mare de forme moderate (72.97% vs 55.13%), moderat-severe (13.51% vs 6.41%) și majore (8.11% vs 2.56%). În lotul de pacienți fără TH s-a înregistrat un caz fără semne de AVC la externare cu NIHSS 0 puncte (1.28%), figura 22.

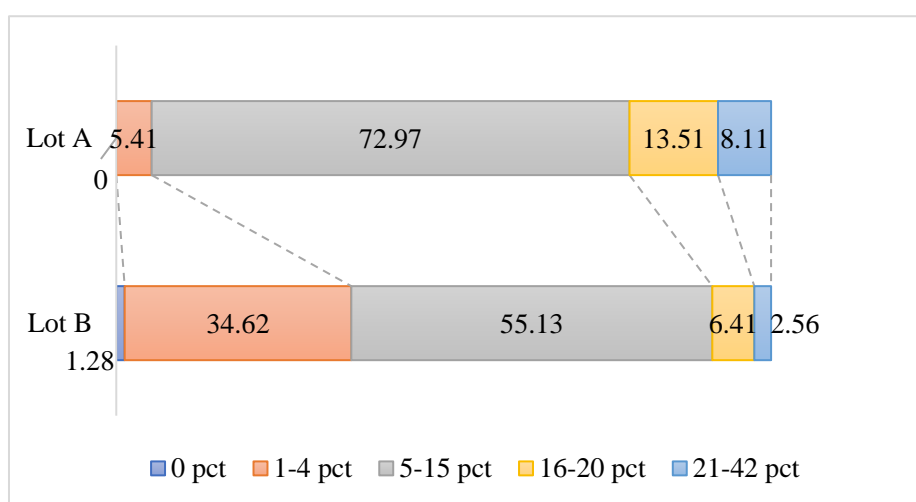


Figura 22. **Repartizarea pacienților după severitatea AVC-ului ischemic la externare conform punctajului NIHSS (%).**

**Lot A = lotul de cercetare, Lot B = lotul de control, pct = puncte.**

Un alt indicator de severitate și prognostic al evoluției pacienților cu AVC acut este indicele *SPAN-100* (eng. *Stroke Prognostication by Using Age and NIHSS score - SPAN-100 index*), care se obține prin sumarea valorilor scalei NIHSS la internare (puncte) cu vârsta în ani a pacienților cu infarct cerebral. Dacă pacientul acumulează mai mult de 100 de puncte, atunci indicele se consideră a fi pozitiv, ceea ce denotă un prognostic nefavorabil pentru pacienți.

La subiecții incluși în studiu, scorul mediu pentru indicele *SPAN-100* a fost de 83 (minim 50, maxim 118). Din 150 de pacienți, 20 au avut un indice pozitiv, adică mai mare de 100, ceea ce reprezintă 13% din pacienți. La compararea pacienților din lotul A și B, am obținut rezultate similare, și anume 84 puncte în mediu la pacienții cu TH ulterioară și 83 la cei fără transformare hemoragică,  $p=0.44$ . Ponderea pacienților cu indice *SPAN-100* pozitiv a fost de 13% (7 pacienți) în lotul A și 14% (13 pacienți) în lotul B de studiu.

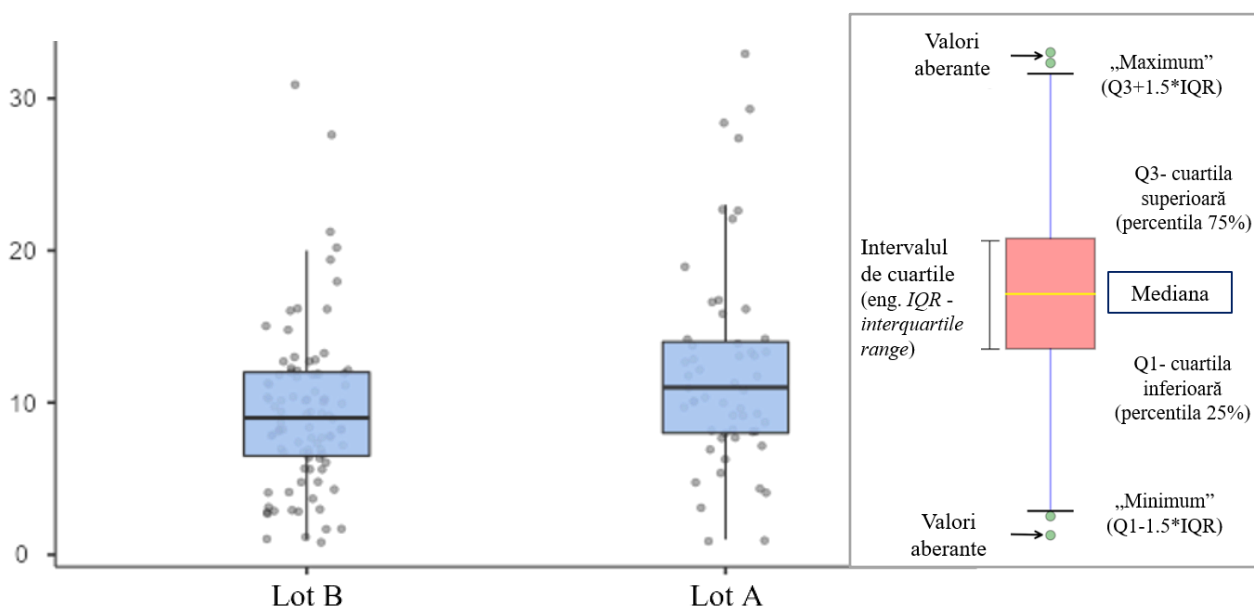
Analiza valorilor scorului *THRIVE* (eng. *The totaled health risks in vascular events*) la internare a scos în evidență diferențe statistice semnificative între grupurile de cercetare. Punctajul

mediu, conform acestui scor, în lotul activ de cercetare, a fost de 5 puncte (minim 1 punct, maxim 9 puncte), iar în cel de control – 4 puncte (minim 1 punct, maxim 8 puncte),  $p = 0.019$ , creșterea punctajului fiind asociată cu majorarea riscurilor cardio- și cerebrovasculare, cât și scăderea ratei de evoluție favorabilă a pacienților cu AVC.

Scorul THRIVE este cuantificat nu doar prin valori absolute ale scorului, dar și prin valori procentuale de prognostic al pacienților cu AVC (scorul THRIVE-c), acestea fiind direct proporționale între ele (cu cât mai mari sunt valorile scorului THRIVE în procente, cu atât este mai mare posibilitatea unei evoluții favorabile a pacienților). Cu valori cuprinse între 2% și 94%, pacienții din lotul B au avut în mediu 50% rată de posibilă evoluție favorabilă post-stroke, semnificativ mai mult decât pacienții din lotul de cercetare la care procentajul mediu a fost de numai 37% (minim 4%, maxim 81%) cu  $p < 0.001$ .

Algoritmul cercetării a presupus, de asemenea, *analiza stării pacienților la externare*, cu înregistrarea duratei aflării în condiții de staționar, a gradului dizabilității neurologice la externare, cuantificată prin scala Rankin modificată (eng. *mRS – modified Rankin Scale*), cât și a ratei mortalității intraspitalicești.

Astfel, *durata medie de spitalizare* a fost de 10 zile (1-33 zile) în lotul general de pacienți, cu o durată semnificativ mai mare în lotul de cercetare – 12 zile (1-33 zile) versus lotul de control – 9 zile (1-31 zile),  $p=0.008$ , figura 23.



**Figura 23. Durata medie de spitalizare a pacienților din grupul de cercetare (lot A) și cel de control (lot B), zile.**

Aprecierea *gradului de recuperare funcțională post-AVC*, conform scalei mRS, este reprezentată în figura 24. Astfel, la externare, doar 3 pacienți din 150 (2%) au avut o recuperare excelentă (mRS 0-1 puncte). Evoluție favorabilă (mRS 0-2 puncte) au prezentat 16 din 150 de

pacienți (10.67%). Cu toate că la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral, se observă o deplasare spre dreapta a punctajelor acumulate de către pacienți, conform scalei mRS, ponderea pacienților cu evoluție excelentă (mRS 0-1 puncte) – 8.1% și evoluție favorabilă (mRS 0-2 puncte) – 24.32% rămâne a fi considerabil mai redusă față de pacienții cu evoluție nefavorabilă.

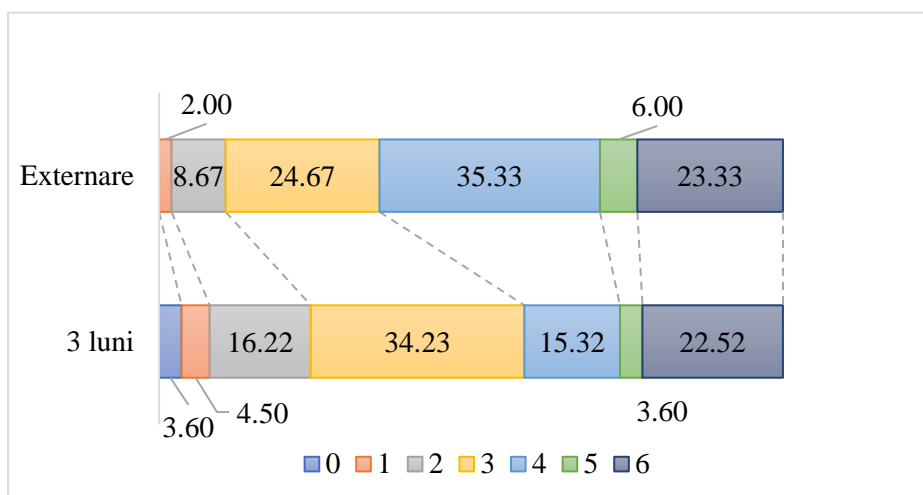


Figura 24. Evoluția punctajului, conform scalei mRS (0-6 puncte), acumulat de către pacienții analizați (%).

Analiza separată, pe loturi de studiu, a evidențiat o evoluție mai puțin favorabilă în cohorta de cercetare (cu transformare hemoragică), unde, atât la externare, cât și la 3 luni distanță de la infarctul cerebral, nu au fost înregistrate cazuri de recuperare excelentă neurologică (mRS 0-1 puncte) și doar un pacient din 55 (1.82%) a avut o recuperare favorabilă (mRS 0-2 puncte) la externare (figura 25).

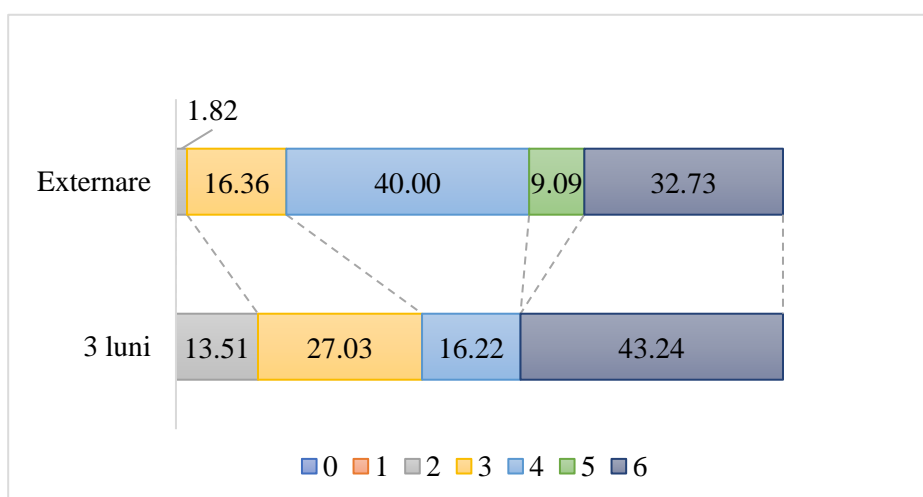


Figura 25. Evoluția punctajului, conform scalei mRS (0-6 puncte), acumulat de către pacienții din cohorta de cercetare (%).

La vizita de urmărire, numărul de pacienți din lotul de cercetare care au prezentat recuperare neurologică funcțională favorabilă (mRS 0-2 puncte) a atins rata de 13.51% (5 din 37 de pacienți). În figura 25 se poate observa dinamica modificărilor în punctajul mRS acumulat de pacienții din lotul de cercetare. Una din modificările majore este diminuarea semnificativă a ponderii pacienților cu dizabilitate moderat-severă – echivalentă cu 4 puncte conform mRS, care a constituit 40% la externare și doar 16.22% la 3 luni distanță.

Pacienții din grupul de control au prezentat o structură diferită a punctajului conform scalei mRS. Ponderea pacienților cu recuperare excelentă (mRS 0-1 puncte) a constituit 3.16% la externare (3 din 95 pacienți) și 12.16% (9 din 74 de pacienți) la 3 luni distanță. Atunci când analizăm rata evoluției favorabile (mRS 0-2 puncte) obținem 15.79% (15 din 95 pacienți) la externare și 29.73% (22 din 74 pacienți) la 3 luni distanță (figura 26).

Analiza punct cu punct a scalei (analiza ordinară) demonstrează o deplasare mai evidentă spre dreapta, în comparație cu lotul de cercetare, cu majorarea ponderii pacienților cu scoruri mai mici (până la 3 puncte – corespunzător unei dizabilități moderate, când simptomele restrâng în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului și îl împiedică să aibă o viață complet independentă, însă poate să meargă fără ajutor) și diminuarea ratei scorurilor mai mari (mai mult de 4 puncte – echivalente ale unei dizabilități moderat-severe (4 puncte), severe (5 puncte) sau decesului pacientului (6 puncte)), după cum se observă la comparația figurilor 25 și 26.

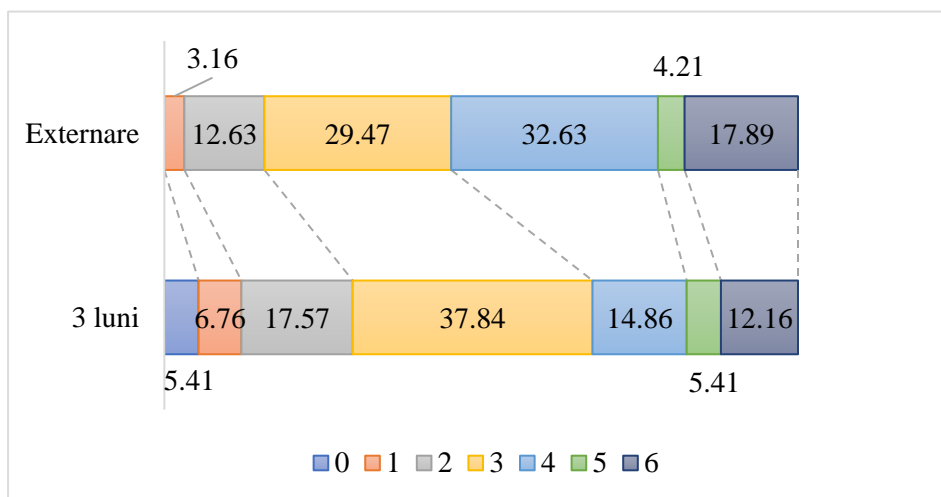


Figura 26. Evoluția punctajului, conform scalei mRS (0-6 puncte), acumulat de către pacienții din grupul de control (%).

*Mortalitatea intraspitalicească* a fost de 23.33% (35/150 pacienți), per general, cu diferențe statistic semnificative între grupurile de lucru, unde la pacienții cu AVC și TH mortalitatea a atins cifre de 32.73% (18/55 pacienți), iar la cei fără TH a fost de 17.89% (17/95 pacienți),  $p=0.038$ .

Rata mortalității, la vizita de urmărire, a păstrat tendința de la externare, cu 22.52% per total (lot general), 43.24% în lotul A și 12.16% în lotul B,  $p < 0.001$ . Procentajul respectiv a fost calculat în baza numărului de pacienți rămași la externare în loturile cercetate. Pentru date absolute, am sumat numărul deceselor de la externare, de la 3 luni distanță și le-am raportat la cifrele inițiale de subiecți, rezultatele fiind expuse în figura 27.

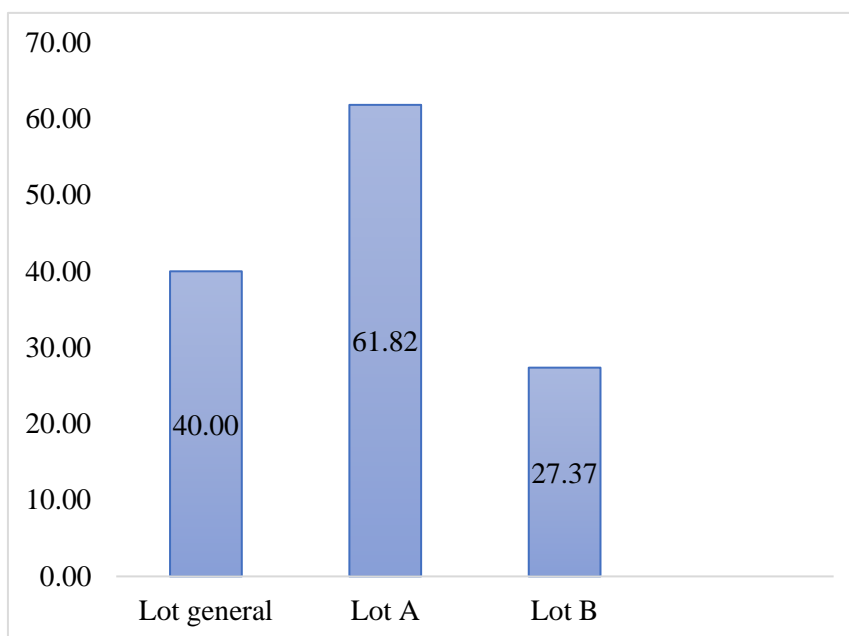


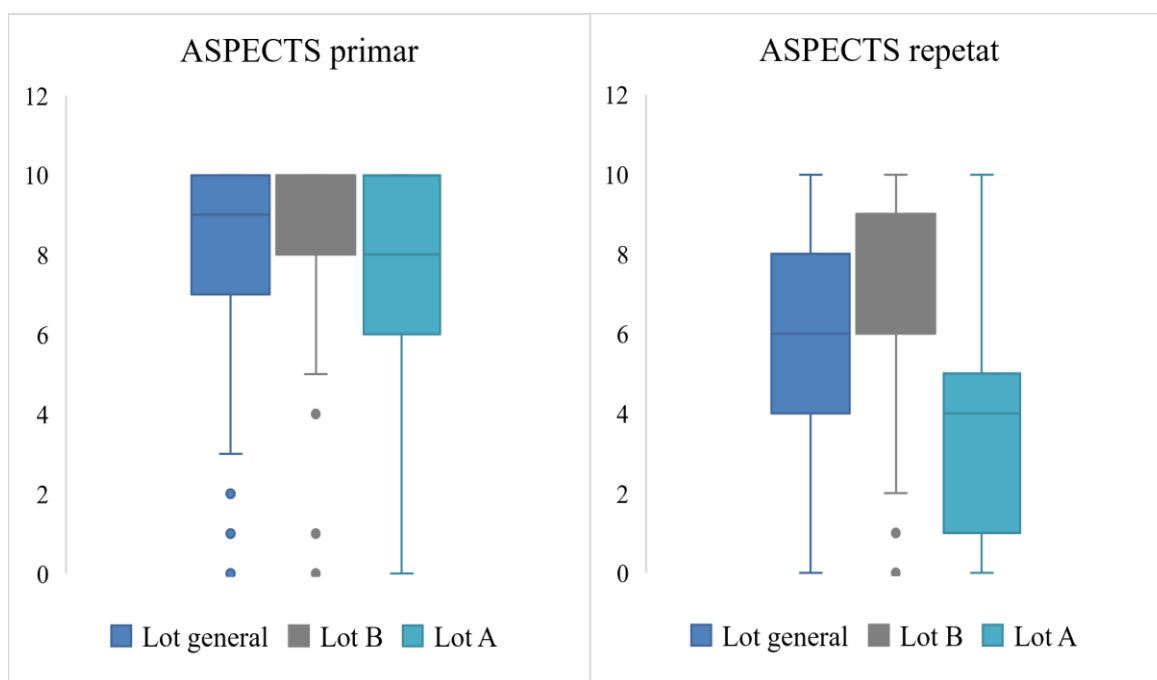
Figura 27. Rata mortalității generale la pacienții cercetați, %.

Conform rezultatelor obținute, 60 de pacienți (40%) au decedat în total pe durata desfășurării studiului, dintre care 34 din cei 55 pacienți din lotul activ (61.82%) și 26 de pacienți din lotul de control cu 95 de pacienți (27.37%).

*Studiul imagistic cerebral* a permis cuantificarea extinderii modificărilor ischemice cerebrale prin *calcularea scorului ASPECTS*, atât la prima investigație imagistică, cât și la cea repetată, de către un neuroimagist orbit de alți parametri investigați la pacienți. Conform acestui scor, se pot obține valori de la 0 la 10 puncte, valorile fiind invers proporționale cu severitatea infarctului cerebral.

În studiul nostru, în mediu, la internare, pacienții prezentau un scor ASPECTS de  $8.2 \pm 0.2$  puncte (medie  $\pm$  eroare standard), cu valori semnificativ mai mici în cohorta de cercetare unde punctajul acumulat era de  $7.44 \pm 0.34$  puncte versus grupul de lucru cu  $8.65 \pm 2.33$  puncte,  $p = 0.004$ . Aceeași tendință se observă și la analiza în dinamică a scorului ASPECTS, calculat în baza imagisticii cerebrale repetate. Astfel, per general, pacienții aveau  $5.63 \pm 0.26$  puncte. Pacienții din lotul cu transformare hemoragică prezentau rezultate mult mai mici ( $3.68 \pm 0.37$  puncte) față de cei fără TH ( $6.96 \pm 0.27$  puncte),  $p < 0.001$ .

În figura 28 este reprezentată prin diagrame de tip *boxplot* (eng. traducere directă - „diagramă tip cutie”) distribuția punctajelor acumulate de către pacienți, conform scorului ASPECTS, pe loturile cercetare, la imagistica primară și cea repetată.



**Figura 28. Distribuția după percentile în diagrama boxplot a punctajului acumulat de către pacienții studiați, conform scorului ASPECTS la internare și în baza imagisticii cerebrale repetate (puncte).**

În diagramele *boxplot* prezentate, casetele dreptunghiulare (eng. *box* - cutie) redau pacienții care au acumulat un punctaj situat între percentila 1 (25%) și 3 (75%), valoarea mediane fiind linia din interiorul casetelor. Liniile (eng. *whiskets* - mustăți) care pleacă în sus și jos de la casete redau punctajele situate între valorile minime/maxime (capetele liniilor) și percentila 1, respectiv 3. Punctele separate reprezintă valorile aberante sau valori considerate mai mici sau mai mari decât valorile maxime/minime admise (capetele liniilor).

În figura 28 putem observa înclinația cert negativă, spre percentilele inferioare, a valorilor acumulate de către pacienții din lotul de cercetare (Lot A), atât la internare, dar mai ales la imagistica cerebrală repetată.

Datele utilizate pentru realizare graficelor din figura 28 sunt expuse în tabelul 4.

Tabelul 4. Analiza comparativă a valorilor scorului ASPECTS calculat în baza investigațiilor imagistice primare și repetate la pacienții studiați

Parametrul analizat	Lot general, N = 150 <sup>1</sup>	Lot A, N = 55	Lot B, N = 95	Valoare-p <sup>2</sup>
<i>ASPECTS la internare</i> (puncte)				0.004
Medie (SD)	8 (2)	7 (3)	9 (2)	
Mediană (IQR)	9 (3)	8 (4)	10 (2)	
Interval (eng. <i>range</i> )	0 - 10	0 - 10	0 - 10	
<i>ASPECTS repetat</i> (puncte)				<0.001
Medie (SD)	6 (3)	4 (3)	7 (2)	
Mediană (IQR)	6 (4)	4 (4)	8 (3)	
Interval (eng. <i>range</i> )	0 - 10	0 - 10	0 - 10	
<b>Notă:</b> <sup>1</sup> n (%); SD (standard deviation) = deviație standard, IQR (interquartile range) = intervalul de quartile, WU (wake-up) = simptome de AVC la trezire; <sup>2</sup> testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.				

Un alt parametru analizat, care poate influența evoluția pacienților cu AVC, este *tensiunea arterială sistemică necontrolată*, inclusiv prin creșterea riscului de sângerare intracerebrală în primele zile după accidentul vascular cerebral ischemic.

În cadrul studiului efectuat, s-au analizat valorile tensiunii arteriale sistемice în primele 72 de ore de la internare, cât și celor de la externarea pacienților, în baza foilor de monitorizare a parametrilor hemodinamici din cadrul fișelor medicale de staționar, pentru a observa dacă există valori tensionale mai mari la pacienții cu TH (lotul de cercetare) față de cei fără TH a infarctului cerebral (lotul de control), analiză redată în figura 29.

La pacienții din loturile analizate se observă valori mai mari de limitele superioare stipulate de Societatea Europeană de Cardiologie – 140/90 mmHg ale tensiunii arteriale la internare, dar fără diferențe statistic semnificative între lotul de cercetare și cel de control, figura 29 (146.81±2.63/86.92±1.23 mmHg vs 145.08±2.32/86.63±1.16 mmHg). Valorile tensionale respective, s-au calculat drept medie aritmetică a cifrelor matinale și de seară înregistrate la pacienți. La externare, la pacienții cu transformare hemoragică valorile tensionale diminuau semnificativ față de cele de la internare – cu aproximativ 20 de unități pentru TAS, fiind de 128.5±2.34 mmHg și cu 5 mm Hg cea diastolică – 81.93%±1.31 mmHg. În grupul de control scăderea valorilor tensionale la externare a fost ușor mai redusă decât la pacienții din lotul activ pentru TAS – cu 18 mmHg pentru TAS (127.14±1.77 mmHg), dar mai importantă pentru TAD – cu 9 mmHg pentru TAD (78.72±1.53 mmHg).

Informațiile detaliate despre valorile tensionale matinale, de seară, cât și compararea pe loturi pentru evidențierea diferențelor statistic semnificative, se regăsesc în Anexa 4, pag. 135.



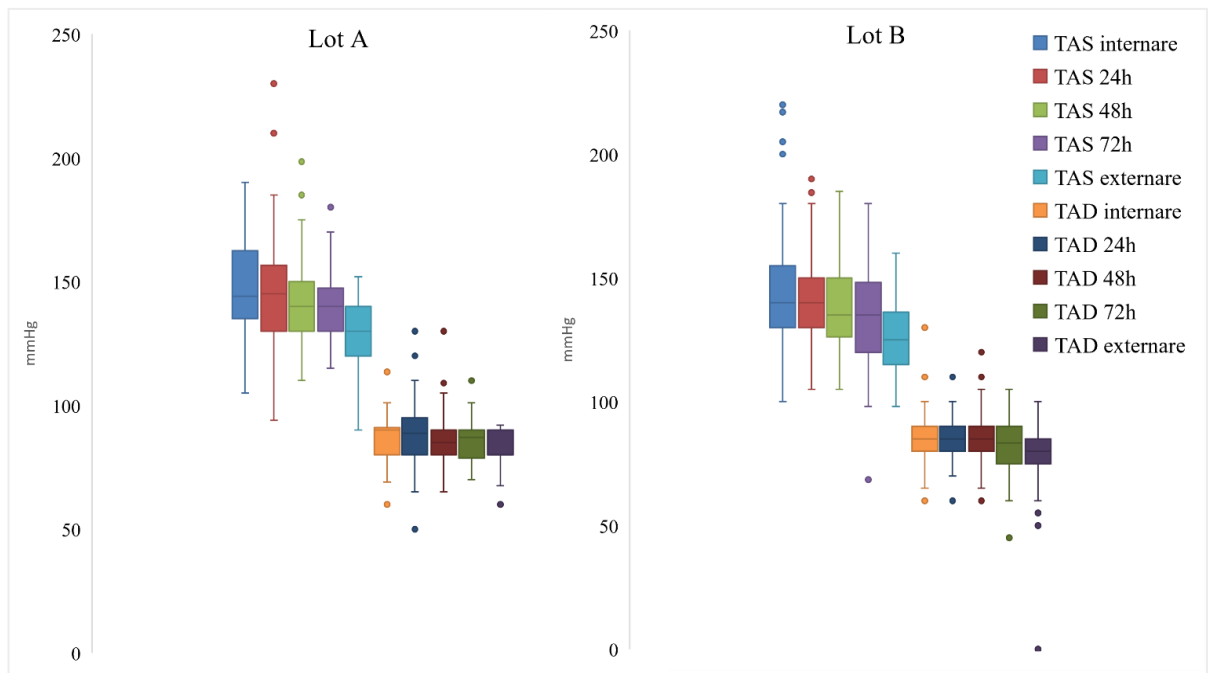


Figura 29. **Diagrama boxplot a valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), în dinamică, la pacienții incluși în cercetare (mmHg).**

La etapa ulterioară de analiză ne-am propus să vedem dacă există o corelație dintre valorile tensiunii arteriale sistemice la pacienții studiați și evoluția acestora la externare (cuantificată prin rata de mortalitate și dizabilitate – scorul mRS) și la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral (mortalitate și scorul mRS). Metoda Pearson de analiză a coeficienților a fost aplicată pentru determinarea posibilelor corelațiilor, rezultatele fiind rezumate în tabelul 5.

Astfel, atunci când studiem legătura dintre valorile medii ale TAS și TAD din ziua internării, observăm existența unei corelații semnificative dintre valorile majorate ale TAD, rata mortalității intraspitalicești ( $p=0.02$ ) și gradul de dizabilitate la externare cuantificat prin scorul mRS ( $p=0.03$ ). Valorile majorate ale TAS medii la 24h de la evenimentul ischemic cerebral, corelează, atât cu starea pacienților de la externare, cât și de la 3 luni distanță (tabelul 5), TAS medii mai mari fiind asociate cu o mortalitate intraspitalicească, dizabilitate la externare sporite, tendință păstrată și la 3 luni distanță. Pentru TAD medie la 24h corelațiile sunt asemănătoare, dar nu cu aceeași putere de semnificație statistică (tabelul 5). Rezultate similare se atestă și la evaluarea parametrilor de la 48h de la AVC, când atât TAS medie, cât și TAD medie mai mari pot influența (spori) mortalitatea și dizabilitatea de la externare și 3 luni distanță. La 72h corelațiile pozitive (de majorare a riscului pentru mortalitate sporită și grad redus de recuperare funcțională) se mențin doar între TAS medie și mortalitatea intraspitalicească ( $p=0.006$ ); TAD medie și mortalitatea intraspitalicească/de la 3 luni ( $p=0.004/0.006$ ) și scorul mRS de la externare și 3 luni distanță ( $p=0.01$ ), tabelul 5.

Tabelul 5. Analiza posibilelor corelații dintre valorile tensiunii arteriale sistemice și evoluția pacienților incluși în cercetare

Parametru/ valoarea <i>p</i>	TAS internare		TAS 24h		TAS 48h		TAS 72h		TAD internare		TAD 24h		TAD 48h		TAD 72h	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<b>Decese (intra-spital)</b>	0.2	0.33	0.24	0.053	0.99	0.128	0.006*	0.43	0.02*	0.62	0.44	0.68	0.5	0.62	0.009	0.13
<b>mRS (externare)</b>	0.1	0.29	0.11	0.007*	0.048*	0.006*	0.15	0.99	0.03*	0.82	0.12	0.34	0.056	0.059	0.5	0.74
<b>Decese (3 luni)</b>	0.97	0.87	0.15	0.09*	<0.001*	0.031*	0.160	0.06	0.78	0.96	0.28	0.13	0.04*	0.02*	0.004*	0.01*
<b>mRS (3 luni)</b>	0.99	0.88	0.08	0.015*	<0.001*	0.01*	0.074	0.09	0.75	0.7	0.2	0.07	0.053	0.015*	0.006*	0.01*

1 – valoarea 1

2 – valoarea 2

\*corelație statistică semnificativă,  $p < 0.05$

TAS – tensiune arterială sistolică

TAD – tensiune arterială diastolică

Atunci când analizăm posibila legătură dintre valorile TAS medii, TAD medii la externare și evoluția subiecților la 3 luni după infarctul cerebral, nu obținem corelații semnificative, cu valori  $p > 0.05$ , după cum urmează  $p = 0.75/0.22$  pentru analiza dintre TAS medie la externare și mortalitatea la 3 luni;  $p = 0.68/0.48$  pentru analiza dintre TAS medie la externare și scorul mRS la 3 luni;  $p = 0.86/0.94$  pentru analiza dintre TAD medie la externare și mortalitatea la 3 luni;  $p = 0.89/0.64$  pentru analiza dintre TAD medie la externare și scorul mRS la 3 luni, tabelul 5.

Conform datelor din literatura de specialitate, variabilitatea sporită a tensiunii arteriale influențează semnificativ evoluția pacienților cu AVC ischemic acut, inclusiv crește frecvența TH simptomatice și rata mortalității intra-spitalicești [147].

Unii din parametrii ce permit aprecierea gradului de fluctuație a valorilor tensionale arteriale de scurtă durată (de „zi-cu-zi”), drept indicatori ai variabilității tensiunii arteriale zilnice, sunt deviația standard (DS) și coeficientul de variație (CV).

Astfel, la etapa inițială, am calculat deviația standard a TA sistolice și diastolice în cohortele analizate, obținând rezultate aproximativ egale între loturile de studiu, după cum urmează: lot A – DS a TAS =  $19.35 \pm 1.43$  mmHg (min 14.53 mmHg, max 26.56 mmHg), DS a TAD =  $11.4 \pm 0.94$  mmHg (min 8.29 mmHg, max 16.58 mmHg); lot B – DS a TAS =  $20.77 \pm 0.98$  mmHg (min 14.91 mmHg, max 26.2 mmHg), DS a TAD =  $11.39 \pm 0.5$  mmHg (min 9.54 mmHg, max 15.08 mmHg).

Ulterior a fost determinat coeficientul de variație a tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Au fost obținute următoarele date: lot A – CV a TAS =  $0.14 \pm 0.01$  (min 0.11, max 0.18), CV a TAD =  $0.13 \pm 0.01$  (min 0.1, max 0.19); lot B – CV a TAS =  $0.15 \pm 0.01$  (min 0.12, max 0.18), CV a TAD =  $0.14 \pm 0.01$  (min 0.11, max 0.17), reflectate în figura 30.

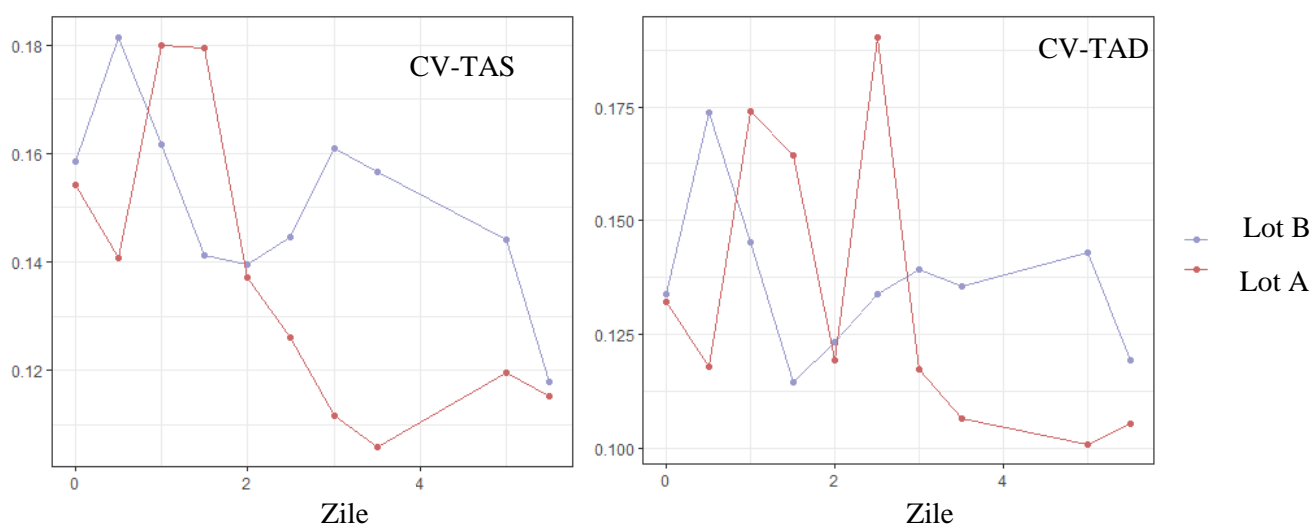


Figura 30. Analiza comparativă a coeficientului de variație a tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD) la pacienții studiați în primele 72h de spitalizare și a valorilor de la externare (mmHg).

La analiza figurii 30, putem observa un CV a TAS mai mare în primele 2 zile în lotul de cercetare (lot A), fenomen ce nu se menține la a 3-a zi și la externare. CV a TAD, în ambele grupuri prezintă variații mari în primele 2 zile de monitorizare și doar la a 3-a zi, în lotul de cercetare CV a TAD are valori mai mari, figura 30.

Un alt factor important ce poate influența riscul pentru transformare hemoragică post-accident vascular cerebral ischemic, este nu doar tratamentul de recanalizare (medicamentoasă și/sau chirurgicală) a vasului afectat, dar și *tratamentul anticoagulant și antiagregant primit de către pacienți în perioada hiperacută (primele 24h) și acută (primele 72h) a bolii* (figura 31).

În baza documentației medicale și a bazei de date instituționale de gestionare a pacienților, a fost înregistrată medicația, în grupurile menționate, administrată pacienților studiați în primele 72h de spitalizare. Rezultatele obținute au fost comparate între cele 2 loturi cercetate, cu reprezentarea grafică în figura 31.

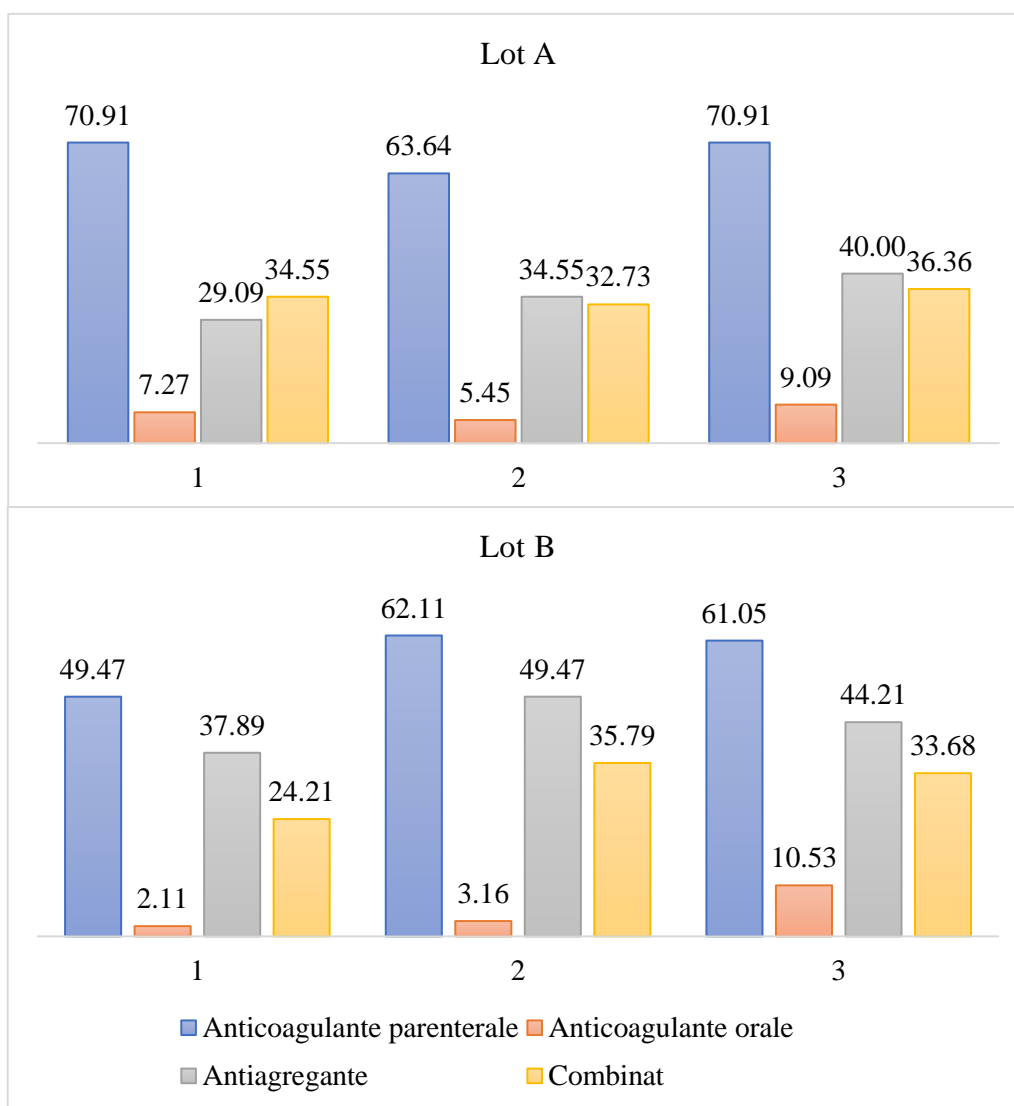


Figura 31. Analiza comparativă a terapiei anticoagulante și antiagregante la pacienții studiați în primele 3 zile de tratament în staționar (%). 1 – prima zi de tratament, 2 – a doua zi de tratament, 3 – a treia zi de tratament.

În prima zi de tratament în condiții de staționar, în cohorta de cercetare, circa 70% din pacienți (39/55 pacienți) au primit anticoagulante injectabile (heparină nefracționată sau heparine fracționate/heparine cu masă moleculară mică) și ~50% (47/95 pacienți) – în cohorta de control.

Ponderea persoanelor care au primit anticoagulante orale (warfarină sau anticoagulante non-vitamină K antagonist – NOACs (eng. *Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants*) / DOACs (eng. *Direct Oral Anticoagulants*), de asemenea, a fost mai mare în lotul de cercetare (7.27% vs 2.11%), situație similară și pentru tratamentul combinat (anticoagulant plus antiagregant) cu 34.55% (19/55 pacienți) în lotul A și 24.21% (23/95 pacienți) în lotul B. Doar în cazul terapiei antiagregante (cu aspirină sau clopidogrel) se observă o rată mai mare în lotul B – 37.89%, față de lotul activ – 34.55%, figura 31.

La analiza datelor din ziua a doua de tratament, se observă practic o egalare a ratelor de administrare a preparatelor anticoagulante parenterale (63.64% vs 62.11%), menținerea unei ponderi ușor mai mari de pacienți cu medicamente anticoagulante orale în cohorta de cercetare (5.45%) față de lotul de control (3.16%), aceasta fiind una relativă, or, în fiecare lot de studiu, câte 3 pacienți au primit anticoagulante orale în a doua zi de tratament. În același timp, se observă majorarea numărului de pacienți cu terapie combinată în grupul de control (34 pacienți – 35.79%), în comparație atât cu prima zi de tratament, cât și cu pacienții din cohorta de cercetare, unde 18/55 de pacienți (32.73%) au avut indicații la terapie combinată (anticoagulantă și antiagregantă). În a doua zi analizată, tot pacienții din lotul B, de control, au primit mai frecvent tratament antiplachetar, cu majorare în dinamică (49.47% în lotul B vs 34.55% în lotul A), figura 31.

În a treia zi de tratament în staționar, rezultatele indică că pacienții din grupul activ de cercetare au o ponderea mai mare de administrare a remediilor anticoagulante injectabile (70.91% vs 61.05%) și a terapiei combinate (36.36% vs 33.68%) față de lotul de control, dar și o menținere a unei rate mai mari de pacienți cu terapie antiagregantă în cohorta de control (44.21% vs 40%) și o creștere a numărului de persoane cu tratament anticoagulant oral în acest lot (10 pacienți – 10.53% în lotul B vs 5 pacienți – 9.09% în lotul A), figura 31.

La o sub-analiză a pacienților din lotul de cercetare (lotul A), în dependență de aplicarea tratamentului specific de revascularizare cerebrală în faza acută a bolii, am observat că pacienții fără terapie de revascularizare primeau semnificativ mai frecvent tratament anticoagulant parenteral în primele 3 zile de tratament. Din alți indicatori clinici, prezentând diferențe între subgrupurile menționate, am identificat vârsta medie mai mare a pacienților în grupul cu tratament simptomatic ( $71.76 \pm 1.5$  ani vs  $64.15 \pm 2.7$  ani), ponderea mai mare a bărbaților (40.48% vs 30.77%), scorul imagistic ASPECTS mai mic la internare ( $6.85 \pm 0.39$  vs  $9.3 \pm 0.32$ ), dar și

scorurile de severitate clinică de la internare, SPAN-100 ( $85.64 \pm 1.84$  vs  $80.07 \pm 2.93$ ) și THRIVE ( $4.92 \pm 0.26$  vs  $4.53 \pm 0.36$ ) mai mari, ceea ce a corelat ulterior cu o recuperare neurologică funcțională mai precară la externare (scor mRS:  $4.71 \pm 0.18$  vs  $4.0 \pm 0.27$ ) și la 3 luni distanță (scor mRS:  $4.65 \pm 0.3$  vs  $3.54 \pm 0.41$ ).

De asemenea, am comparat subgrupurile cu/fără terapie de revascularizare cerebrală din lotul de cercetare (cu TH), conform tipului radiologic de transformare hemoragică și am observat următoarele diferențe: pacienții cu terapie trombolitică au dezvoltat un raport aproximativ egal de cazuri de TH tip infarct hemoragic și hematom parenchimos ( $46\%$  și respectiv  $54\%$ ), pe când pacienții fără terapie trombolitică au dezvoltat hematom parenchimos în circa o treime din cazuri ( $33.33\%$ ), restul pacienților având TH de tip infarct hemoragic 1 și 2.

### 3.2. Aprecierea comparativă a parametrilor de laborator și biomarkerilor integrității barierei hematoencefalice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut studiați

O altă categorie de parametri înregistrați la pacienții incluși în cercetare, au fost analizele primare de laborator, prelevate, conform protocoalelor naționale și instituționale de diagnostic și tratament al infarctelor cerebrale, la internarea pacienților în clinica specializată. Astfel, am analizat nivelul glicemiei la internare, parametrii de coagulabilitate (INR, nivelul plasmatic de fibrinogen, nivelul plasmatic al trombocitelor), parametrii lipidogramei (nivelul plasmatic al colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, trigliceridelor), cât și parametrii reacției inflamatorii (numărul total de leucocite plasmatică, nivelul plasmatic de limfocite, neutrofile și raportul neutrofile/limfocite – RNL).

*Nivelul mediu al glicemiei la internare* a fost de  $7.6 \pm 0.28$  mmol/l (minim 2.41 mmol/l, maxim 21.42 mmol/l), cu valori similare în lotul de control –  $7.3 \pm 0.37$  mmol/l (minim 2.41 mmol/l, maxim 21.42 mmol/l) și cifre ușor mai mari, dar statistic nesemnificative ( $p=0.26$ ), în cohorta de cercetare –  $8.0 \pm 0.41$  mmol/l (minim 3.97 mmol/l, maxim 17.2 mmol/l). În figura 32 este redată distribuția în percentile a valorilor individuale ale glicemiei de la internare la pacienții din loturile studiate, cu indicarea valorilor mediane, minime, maxime și aberante.

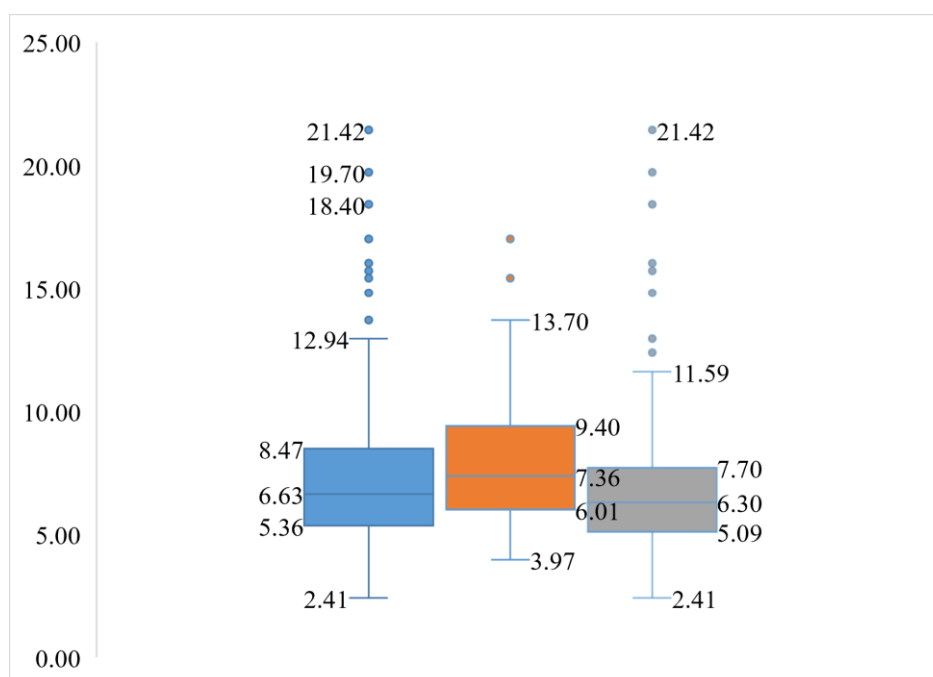


Figura 32. **Diagrama boxplot a valorilor glicemiei la internare la pacienții incluși în cercetare (mmol/l). Caseta albastră – grupul general, caseta oranj – grupul de cercetare, caseta gri – grupul de control. Liniile albastre din casete – valorile mediane (mmol/l).**

*Analiza datelor coagulogramei* efectuate la pacienții cercetați, a permis includerea în studiu a trei parametri de laborator, și anume: valoare INR, nivelul fibrinogenului plasmatic și

nivelul plasmatic al trombocitelor. Astfel, per total, valoarea medie a INR a fost de  $1.34 \pm 0.02$ , a fibrinogenului –  $3.75 \pm 0.03$  g/l și  $234 \pm 6.4$   $10^9/l$  pentru trombocite.

Din parametrii evaluați, doar pentru valoarea INR s-au înregistrat diferențe statistic semnificative ( $p=0.003$ ) între loturile comparate, cu valori medii de  $1.27 \pm 0.03$  în lotul A și  $1.38 \pm 0.03$  în lotul B.

În tabelul 6 sunt incluse rezultatele analizelor primare ale parametrilor coagulogramei la pacienții cercetați, cu indicarea mediilor, medianelor, intervalelor valorilor (minim, maxim), dar și valoarea coeficientului  $p$  de analiză a diferențelor între loturile analizate.

**Tabelul 6. Parametrii coagulogramei la pacienții incluși în studiu**

<b>Parametrul analizat</b>	<b>Lot general, N = 150<sup>1</sup></b>	<b>Lot A, N = 55</b>	<b>Lot B, N = 95</b>	<b>Valoare-p<sup>2</sup></b>
<i>INR</i>				0.003
Medie (SD)	1.34 (0.25)	1.27 (0.22)	1.38 (0.25)	
Mediană (IQR)	1.29 (0.29)	1.26 (0.26)	1.35 (0.29)	
Interval (eng. range)	0.89 – 2.28	0.89 – 2.00	0.94 – 2.28	
<i>Fibrinogen (g/l)</i>				0.21
Medie (SD)	3.75 (0.36)	3.70 (0.40)	3.78 (0.33)	
Mediană (IQR)	3.80 (0.50)	3.80 (0.49)	3.80 (0.50)	
Interval (eng. range)	2.48 - 4.60	2.48 - 4.40	3.10 - 4.60	
<i>Trombocite (<math>10^9/l</math>)</i>				0.45
Medie (SD)	234 (78)	228 (63)	238 (85)	
Mediană (IQR)	231 (89)	231 (84)	231 (92)	
Interval (eng. range)	72 - 623	72 - 348	102 - 623	
<i>Notă: <sup>1</sup>n (%); SD (standard deviation) = deviație standard), IQR (interquartile range) = intervalul de quartile. <sup>2</sup>testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.</i>				

*Studiul parametrilor lipidogramei*, la pacienții incluși în cercetare, a evidențiat valori majorate ale: colesterolului total, cu o medie de  $5.42 \pm 0.1$  mmol/l, LDL-colesterolului –  $3.3 \pm 0.07$  mmol/l, trigliceridelor serice –  $1.76 \pm 0.06$  mmol/l; dar și valori ușor scăzute ale HDL-colesterolului –  $1.33 \pm 0.03$  mmol/l.

Analiza comparativă a rezultatelor investigațiilor de laborator ale lipidelor plasmatice, nu a stabilit diferențe statistic semnificative între loturile studiate, datele respective fiind detaliate în tabelul 7.



Tabelul 7. Parametrii lipidogramei la pacienții incluși în studiu

Parametrul analizat	Lot general, N = 150 <sup>1</sup>	Lot A, N = 55	Lot B, N = 95	Valoare-p <sup>2</sup>
<i>Colesterol total</i> (mmol/l)				0.94
Medie (SD)	5.42 (1.20)	5.40 (1.29)	5.42 (1.15)	
Mediană (IQR)	5.31 (1.60)	5.37 (1.90)	5.19 (1.43)	
Interval (eng. <i>range</i> )	2.65 - 9.30	2.65 - 8.80	3.09 - 9.30	
<i>LDL-colesterol</i> (mmol/l)				0.99
Medie (SD)	3.30 (0.84)	3.30 (0.93)	3.30 (0.79)	
Mediană (IQR)	3.30 (1.10)	3.25 (1.50)	3.30 (1.00)	
Interval (eng. <i>range</i> )	1.20 - 5.60	1.20 - 5.60	1.40 - 5.60	
<i>HDL-colesterol</i> (mmol/l)				0.76
Medie (SD)	1.33 (0.34)	1.34 (0.40)	1.32 (0.30)	
Mediană (IQR)	1.27 (0.28)	1.30 (0.28)	1.26 (0.29)	
Interval (eng. <i>range</i> )	0.96 - 3.76	1.00 - 3.76	0.96 - 2.70	
<i>Trigliceride</i> (mmol/l)				0.78
Medie (SD)	1.76 (0.72)	1.74 (0.79)	1.77 (0.68)	
Mediană (IQR)	1.65 (0.71)	1.56 (0.74)	1.67 (0.70)	
Interval (eng. <i>range</i> )	0.64 - 4.77	0.78 - 4.77	0.64 - 4.30	
<b>Notă:</b> <sup>1</sup> n (%); SD ( <i>standard deviation</i> ) = <i>deviație standard</i> ), IQR ( <i>interquartile range</i> ) = <i>intervalul de cuartile</i> . <sup>2</sup> testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.				

În figura 33 sunt reprezentate grafic valorile colesterolului total și LDL-colesterolului la pacienții cu (Lot A) și fără (Lot B) transformare hemoragică ulterioară a infarctului cerebral. La analiza diagramei de tip *boxplot* prezentate mai jos, putem observa o mediană mai mare pentru nivelul seric de colesterol total la pacienții din lotul de cercetare (5.37 mmol/l vs 5.2 mmol/l), dar și valori egale ale nivelului seric de LDL-colesterol în loturile comparate (3.25 mmol/l). Totuși, valorile maxime, atât ale colesterolului total, cât și LDL-colesterolului sunt mai mari în cohorta de cercetare (8.8 mmol/l; 5.6 mmol/l), față de valorile prezentate de pacienții din cohorta de control (8 mmol/l; 4.9 mmol/l).

În cadrul studiului efectuat, ne-am propus să analizăm *parametrii reacției inflamatorii din cadrul hemoleucogramei* efectuate la internarea pacienților în staționar, și anume a numărului total de leucocite plasmaticice, a nivelului plasmatic de limfocite, neutrofile, cât și a raportului neutrofile/limfocite.

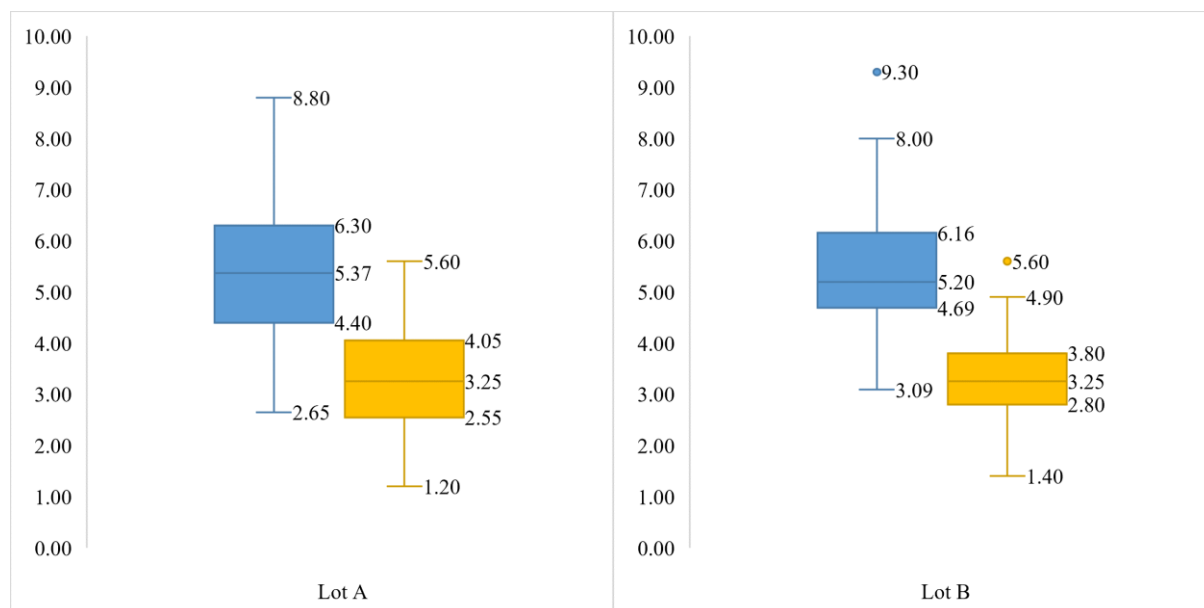


Figura 33. **Diagrame *boxplot* ale valorilor colesterolului total (casetele albastre) și LDL-colesterolului (casetele oranj) la pacienții incluși în cercetare (mmol/l). Linile din casete indică valorile mediane ale parametrilor analizați.**

În tabelul 8 se regăsesc rezultatele lotului total de pacienți incluși în studiu, cu indicarea valorilor medii, medianelor, cât și intervalelor în care aceste valori se încadrează (valori minime-valori maxime).

Tabelul 8. **Parametrii reacției inflamatorii la pacienții incluși în studiu**

Indicatori statistici	Parametri de laborator analizați			
	<i>Leucocite</i> ( $10^9/l$ )	<i>Neutrofile</i> ( $10^9/l$ )	<i>Limfocite</i> ( $10^9/l$ )	<i>RNL</i>
Medie (SD)	9.2 (3.8)	6.7 (3.4)	1.72 (1.08)	5.4 (4.4)
Mediană (IQR)	8.6 (4.3)	6.2 (4.2)	1.50 (0.90)	3.9 (4.3)
Interval (eng. <i>range</i> )	3.5 - 27.2	1.8 - 21.1	0.40 - 6.90	0.3 - 21.7

**Notă:** <sup>1</sup>*n* (%); *SD* (*standard deviation*) = *deviație standard*, *IQR* (*interquartile range*) = *intervalul de quartile*.  
<sup>2</sup>*testul Pearson Chi-pătrat*, *testul exact Fisher*, *testul t pentru două eșantioane*.  
*RNL* - *raport neutrofile/limfocite*.

Analiza comparativă a rezultatelor analizelor hemoleucogramei, pe loturi de cercetare, este ilustrată în figura 34, prin intermediul diagramelor de tip *boxplot*.

Putem observa faptul că pacienții din lotul de cercetare prezentau cifre mai mari (mediana), atât ale leucocitelor totale în sânge ( $9.3 \cdot 10^9/l$  vs  $8.5 \cdot 10^9/l$ ), cât și ale neutrofilelor plasmaticice

( $6.7 \cdot 10^9/l$  vs  $5.7 \cdot 10^9/l$ ), fără ca acestea să atingă pragul necesar pentru a deveni statistic semnificative, cu valori ale  $p=0.082$  pentru leucocite și  $p=0.068$  pentru neutrofile, figura 34.

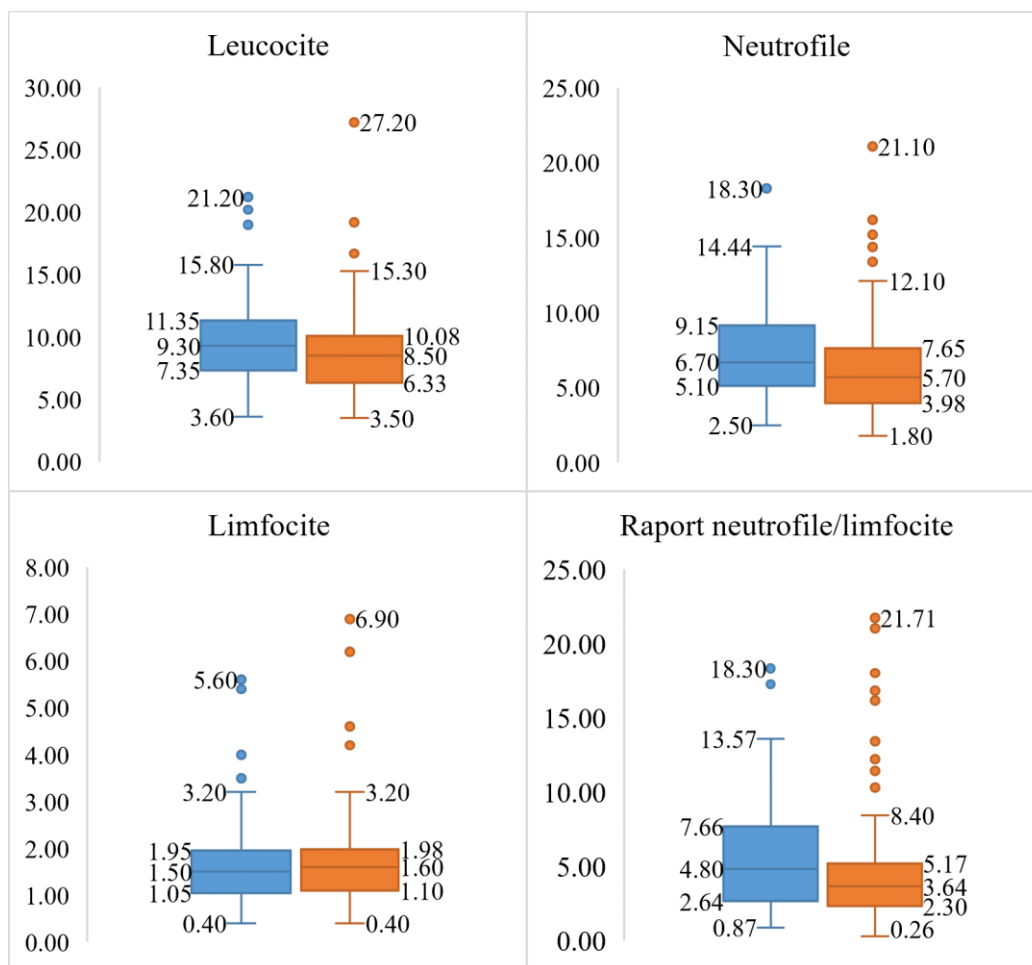


Figura 34. **Diagrame boxplot ale valorilor parametrilor reacției inflamatorii la pacienții din lotul activ de pacienți (casetele albastre) și pacienții din lotul de control (casetele oranj),  $10^9/l$ . Liniile din casete indică valorile mediane ale parametrilor analizați.**

Numărul mediu de limfocite, de asemenea, a fost nesemnificativ mai mare în lotul de cercetare ( $1.76 \pm 0.16 \cdot 10^9/l$ ) față de pacienții din lotul de control ( $1.7 \pm 0.1 \cdot 10^9/l$ ),  $p=0.75$ .

Prezintă interes și raportul numeric dintre leucocitele segmentate și cele nesegmentate la internare, drept factor de prognostic al evoluției pacienților cu accident vascular cerebral acut, pentru care am calculat raportul neutrofile/limfocite (RNL), prin împărțirea simplă a valorilor celor doi parametri.

În lotul A de pacienți (cu transformare hemoragică) valoarea medie a RNL a fost de  $5.7 \pm 0.54$ , iar în lotul de control –  $5.2 \pm 0.47$ , diferența dintre loturile comparate fiind una nesemnificativă statistic ( $p=0.47$ ).

De asemenea, analiza de corelație Pearson nu a identificat o legătură semnificativă negativă dintre acest biomarker și riscul pentru TH ( $r(148)=0.05$ ,  $p=0.46$ ) sau starea pacienților la externare ( $r(148)=0.13$ ,  $p=0.09$ ) și la 3 luni post-AVC ( $r(109)=0.09$ ,  $p=0.34$ ).

Următorii parametri de laborator studiați au fost *metaloproteinele matriciale 2 și 9* – MMP-2 și MMP-9 (MMP, eng. *matrix metalloproteinases*), acești biomarkeri fiind incluși în cercetare, dată fiind influența lor asupra bunei funcționări a barierei hematoencefalice, integritatea căreia suferă în caz de transformare hemoragică.

La pacienții analizați, nivelul plasmatic al acestor enzime a fost determinat în primele 24h de la spitalizarea pacienților pentru a putea stabili ulterior o posibilă corelație cu riscul pentru transformare hemoragică pe durata spitalizării, dar și cu starea pacienților la externare și la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral.

Este de menționat faptul că, dată fiind disponibilitatea de kituri diagnostice cu un număr standard de teste, acestea din urmă fiind utilizate la moment doar în scop științific, dar și a termenelor de valabilitate limitate în timp a seturilor diagnostice, s-a optat pe colectarea în 2 tranșe a probelor de plasmă necesare pentru analizele date. Pentru a uniformiza valorile obținute la cele 2 tranșe de pacienți (la etapa finală de analiză au rămas 80 de pacienți în prima tranșă și 70 în cea de-a doua – tabelul 9), a fost efectuată standardizarea rezultatelor în mod matematic.

**Tabelul 9. Valorile de referință ale MMP-2 și MMP-9 studiate și rezultatele obținute la analiza primară la pacienții incluși în cercetare**

<b>MMP analizate</b>	<b>Numărul pacientului</b>	<b>Interval de valori și unități de măsură de referință</b>	<b>Interval de valori obținute la pacienții analizați</b>
<b>MMP-2</b>	1-80	41- 625 ng/ml	192.5 – 477.5 ng/ml
	81-150	30 – 480 ng/ml	35 – 220 ng/ml
<b>MMP-9</b>	1-80	9.5-80.2 ng/ml	10.1 – 185 ng/ml
	81-150	0.03125 – 2 ng/ml	0.27 – 3.34 ng/ml

Standardizarea rezultatelor a înlăturat variabilitatea rezultatelor obținute, trecându-le la o scală comună de referință și făcând posibilă analiza comparativă a loturilor de pacienți din cadrul studiului – tabelul 10.

În procesul de standardizare a valorilor, scala nou-formată are media stabilită drept valoare 0 (zero), iar deviația standard – 1 (unu), corespunzând astfel unei distribuții standarde normale – distribuția z. Prin urmare, după standardizarea valorilor, rezultatele plasate sub medie în varianta

originală vor avea valori negative, iar cele cu rezultate mai mari de medie – valori pozitive, pe scala nou-formată.

Tabelul 10. **Rezultatele determinării MMP-2 și MMP-9 plasmatice la pacienții evaluați, după standardizarea valorilor obținute**

Indicatori statistici	Parametri de laborator analizați	
	<i>MMP-2 standardizat</i>	<i>MMP-9 standardizat</i>
Medie (SD)	0.00 (1.00)	0.00 (1.00)
Mediană (IQR)	-0.14 (1.04)	-0.16 (1.63)
Interval (eng. range)	-2.50 - 5.96	-1.66 - 2.14
<i>Notă: SD (standard deviation) = deviație standard, IQR (interquartile range) = intervalul de quartile.</i>		

Ulterior, după standardizarea rezultatelor, am comparat valorile obținute la pacienții din cele 2 loturi de studiu, pentru a stabili dacă există o diferență semnificativă a nivelului plasmatic de MMP-2 și/sau MMP-9, la pacienții cu și fără transformare hemoragică ulterioară a infarctelor cerebrale.

La aplicarea testului *t* pentru două eșantioane independente s-a putut observa că nu există diferențe statistice semnificative ale mediilor între cohortele studiate, atât pentru MMP-2 ( $p=0.72$ ), cât și pentru MMP-9 ( $p=0.37$ ). Astfel, pacienții care au dezvoltat TH pe durata spitalizării nu aveau valori semnificativ mai mari ale MMP-2 și MMP-9, apreciate în primele 24h de la internare, față de persoanele din lotul de control. În figura 35 este reflectată distribuția valorilor metaloproteinazelor matriceale analizate (valori standardizate) la pacienții incluși în studiu.

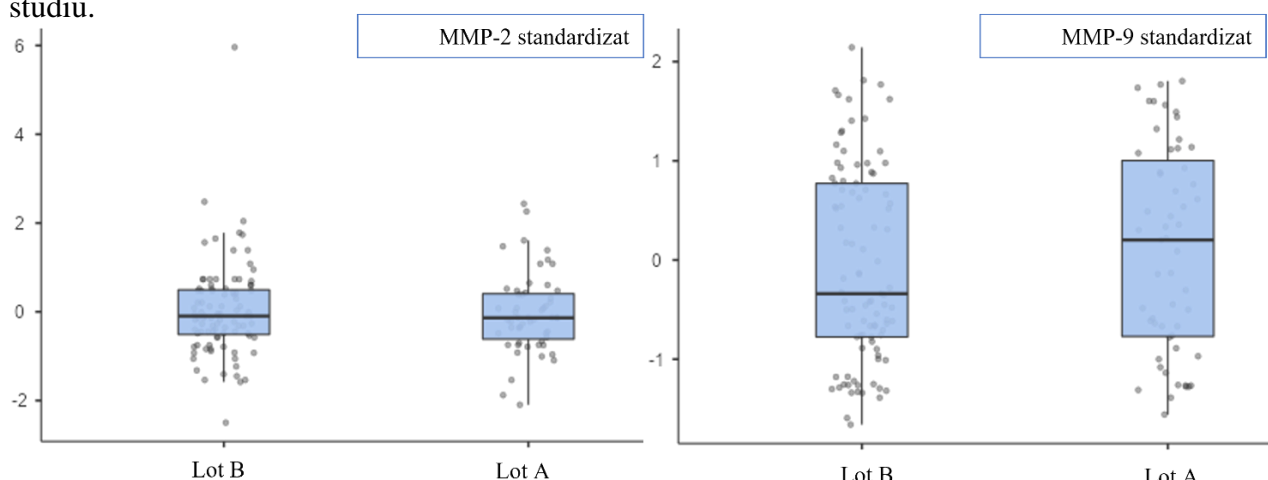


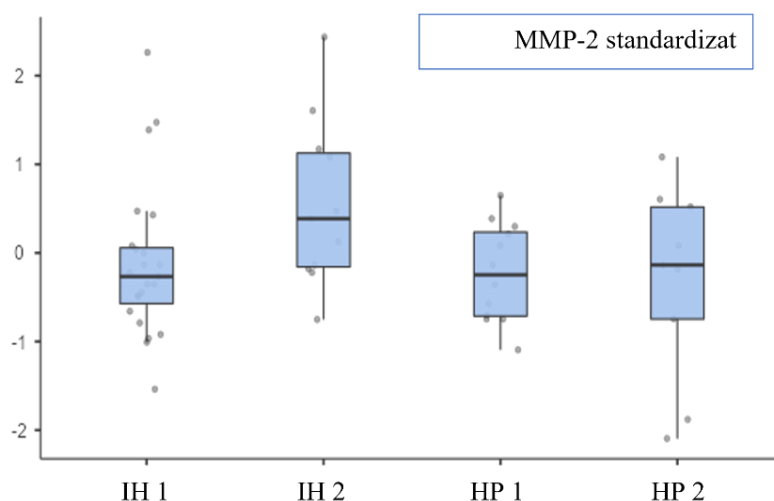
Figura 35. **Diagrame boxplot ale valorilor MMP-2 și MMP-9 (valori standardizate) la pacienții din lotul de cercetare (Lot A) și pacienții din lotul de control (Lot B), ng/ml. Liniile din casete indică valorile mediane ale parametrilor analizați.**

De asemenea, pentru a determina dacă există vreo dependență între variabila *valoarea MMP-2 plasmatică* și variabila *transformare hemoragică*, în lotul de cercetare și cel de control, a fost aplicat testul *one-way ANOVA* (testul ANOVA unidirecționat sau ANOVA simplă). Rezultatele testului au demonstrat că relația dintre variabilele menționate nu este statistic semnificativă, fiind obținute următoarele valori:  $F(3, 51) = 2.19$ , cu  $p=0.1$ .

Rezultate similare au fost obținute și la aplicarea testului ANOVA simplă pentru analiza dependenței dintre *valoarea MMP-9 plasmatică* și variabila *transformare hemoragică*, unde  $F(3, 51) = 0.36$  și  $p=0.8$ , fiind, de asemenea, statistic ne semnificative.

Aplicând testul *t* pentru eșantioane independente, ne-am propus să cercetăm dacă valorile metaloproteinazelor matriceale 2 și 9 diferă în dependență de subtipurile de TH înregistrate la pacienții analizați, și anume: infarct hemoragic (IH) de tip 1, IH de tip 2, hematom parenchimos (HP) de tip 1, HP de tip 2.

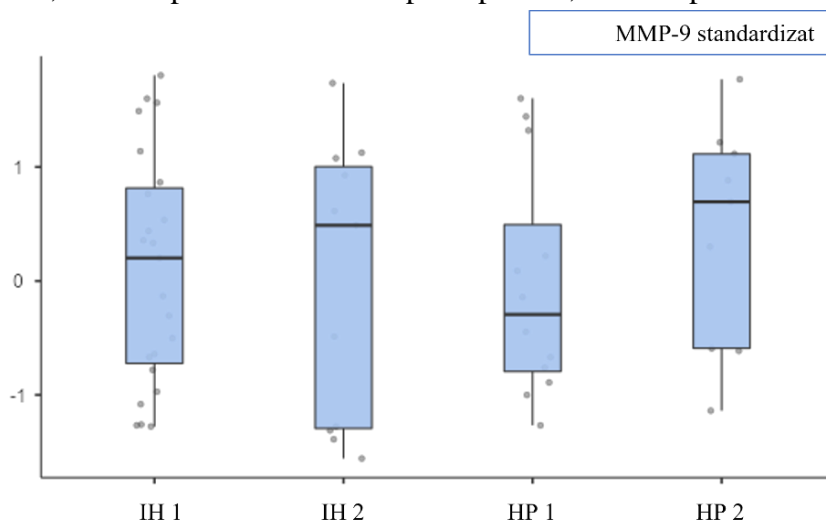
În cazul MMP-2, diferențe statistic semnificative au fost constatate doar la compararea subgrupurilor de pacienți cu transformare hemoragică de tip infarct hemoragic 1 și 2, observându-se valori mai mari la pacienții cu IH de tip 2 (figura 36),  $p=0.04$ . Analiza comparativă nu a evidențiat diferențe statistic semnificative între celelalte subgrupuri de pacienți cu TH, după cum urmează: HP de tip 1 versus IH de tip 1 –  $p=0.72$ , HP de tip 2 versus IH de tip 1 –  $p=0.58$ .



**Figura 36. Diagrame boxplot ale valorilor MMP-2 (valori standardizate) la pacienții din lotul activ, după subtipul TH (IH -infarct hemoragic, HP – hematom parenchimos), ng/ml. Liniile din casete indică valorile mediane ale parametrilor analizați.**

O analiză similară (pe subtipuri de TH) a fost efectuată și pentru MMP-9, figura 37. În cazul MMP-9, nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative la compararea

subgrupurilor de pacienți cu transformare hemoragică, după cum urmează: IH de tip 2 versus IH de tip 1 –  $p=0.8$ , HP de tip 1 versus IH de tip 1 –  $p=0.72$ , HP de tip 2 versus IH de tip 1 –  $p=0.46$ .



**Figura 37. Diagrame boxplot ale valorilor MMP-9 (valori standardizate) la pacienții din lotul de cercetare, după subtipul de TH (IH -infarct hemoragic, HP – hematom parenchimos), ng/ml. Liniile din casete indică valorile mediane ale parametrilor analizați.**

La analiza de corelație Pearson, utilizând rezultatele primare, nestandardizate, pentru fiecare tranșă în parte de pacienți, am obținut următoarele date: la analiza corelației dintre MMP-2 și TH în prima tranșă de pacienți (primii 80 de pacienți)  $r(78) = 0.02$ ,  $p=0.08$ , iar în tranșa a doua –  $r(68) = 0.21$ ,  $p=0.08$ ; la analiza corelației dintre MMP-9 și TH în prima tranșă de pacienți (primii 80 de pacienți)  $r(78)=0.1$ ,  $p=0.4$ , iar în tranșa a doua –  $r(68)=0.09$ ,  $p=0.46$ .

Data fiind multitudinea de factori care ar putea influența/majora riscul de transformare hemoragică la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, am aplicat *metoda analizei de regresie*, care permite stabilirea unei posibile relații dintre mai multe variabile (de ex. valoarea scorului NIHSS la internare, parametrii imagistici și/sau de laborator) și probabilitatea unui eveniment specific, de ex. riscul pentru transformare hemoragică, în cadrul studiului nostru.

Pornind de la datele din literatura de specialitate și în baza rezultatelor proprii ale fiecărui parametru analizat, am selectat cei mai frecvent raportați posibili factori de risc pentru TH în literatură și care au fost înregistrați la pacienții din cercetarea actuală, pentru a stabili dacă există o asocieră între factorii studiați.

Au fost selectați următorii parametri pentru analiza de regresie: scorurile de severitate ale AVC-ului înregistrate la internarea pacienților (NIHSS, SPAN, THRIVE), inclusiv scorul imagistic ASPECTS; factorii de risc clinici – istoricul de HTA, FA, DZ; medicația primită până la dezvoltarea infarctului cerebral – antiagregante, anticoagulante, statine; rezultatele analizelor primare de laborator – glicemie, colesterol total, LDL-colesterol, INR, trombocite, leucocite; valorile MMP-2 și MMP-9; aplicarea tratamentului trombolitic (medicamentos, chirurgical).

Analiza de regresie permite stabilirea unor relații de cauzalitate dintre variabile explicative și variabile de răspuns, inclusiv prin calcularea ratei probabilităților (eng. *OR* - *odds ratio*) unui eveniment pornind de la anumite variabile, *OR* putând fi cuprinsă între valoarea minimă 0 (zero) și una pozitivă/maximă diferită. Odată cu majorarea valorii *OR*, crește și probabilitatea apariției fenomenului cercetat, care poate fi exprimată procentual sau ordinal.

La prima etapă, am efectuat *analiza de regresie lineară*, pentru a stabili relația și posibilele corelații dintre variabilele individuale analizate și riscul pentru TH la pacienții cu AVC ischemic studiați, datele obținute fiind reprezentate grafic în figura 38.

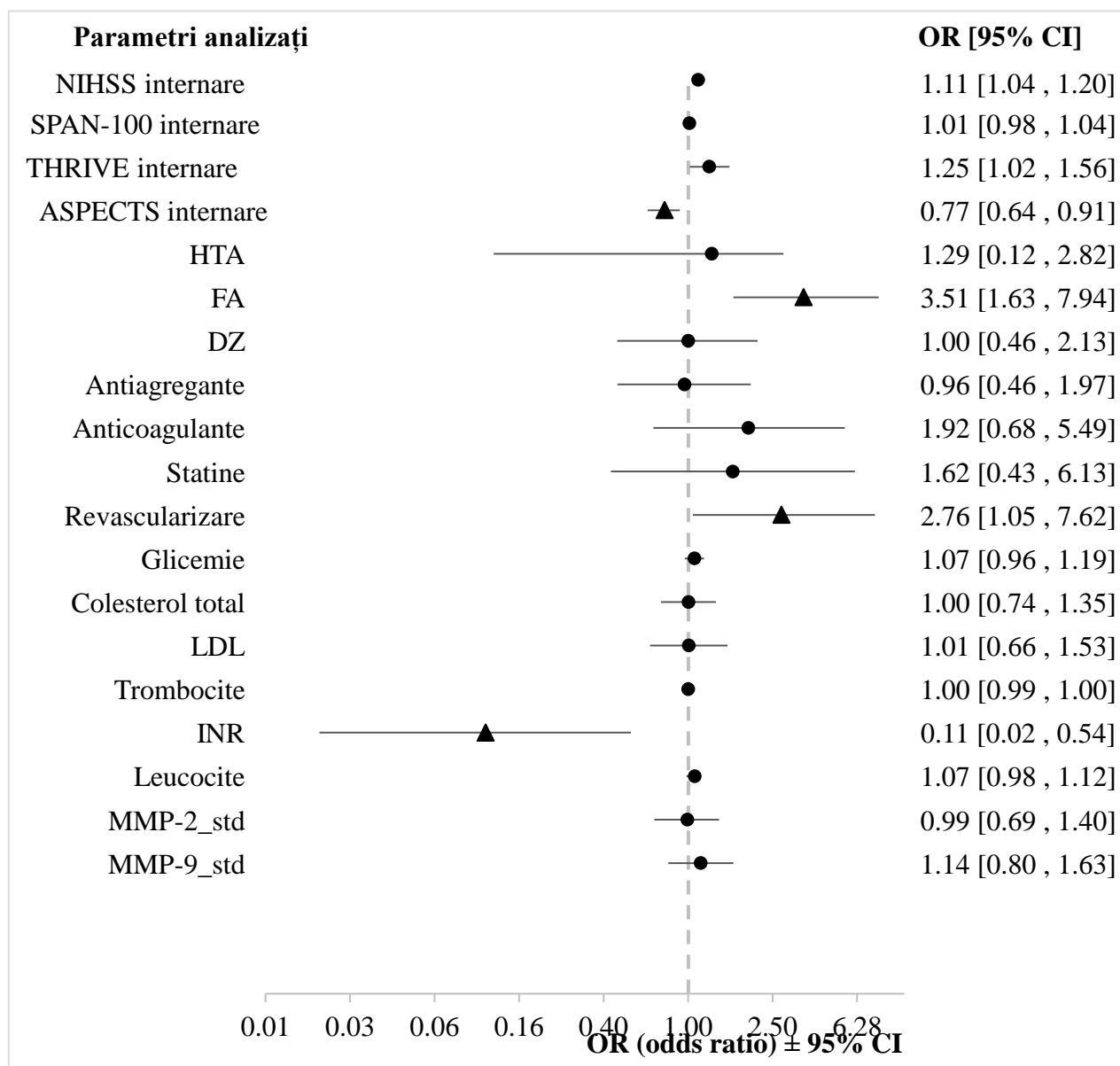


Figura 38. **Diagrama *Forest plot* a corelațiilor dintre factori de risc studiați și dezvoltarea transformării hemoragice a infarctelor cerebrale la pacienții incluși în cercetare, la analiza de regresie lineară. OR (eng. *odds ratio*) - rata probabilității, CI (eng. *confidence interval*) – interval de încredere.**



În partea stângă a blobogramei (sau diagramei de tip *Forest plot*) sunt enumerați factorii incluși în analiza de regresie. Linia punctată verticală reprezintă linia lipsei de efect. Prin urmare, valorile care intersectează această linie se consideră a fi statistic ne semnificative, iar parametrii ale căror valori nu ating linia lipsei de efect – statistic semnificative. În partea dreaptă a figurii, în dreptul fiecărui parametru analizat, este notată valoarea ratei probabilității pentru evenimentul studiat (TH) – OR, urmat de intervalul de încredere, plasat între paranteze pătrate. Intervalul de încredere de 95% semnifică faptul că 95% din valorile analizate se încadrează între cifrele minime și maxime ale intervalului de încredere.

Atunci când studiem figura 38, observăm faptul că parametrii ai căror valori se află în stânga liniei lipsei de efect se asociază cu o reducere a probabilității dezvoltării TH post-AVC ischemic, iar cele plasate în dreapta liniei – majorează această probabilitate. Prin urmare, urmărind în mod consecutiv rezultatele obținute, am stabilit faptul că, la pacienții studiați, următorii parametrii se asociau cu un risc sporit de a dezvolta TH: scorul NIHSS la internare – OR = 1.11, 95% CI: 1.04-1.2, p=0.003; scorul THRIVE la internare - OR = 1.25, 95% CI: 1.02-1.56, p=0.04; prezența în anamnezic a fibrilației atriale - OR = 3.51, 95% CI: 1.63-7.94, p=0.002 și aplicarea tratamentului de revascularizare cerebrală medicamentoasă și/sau chirurgicală - OR = 2.76, 95% CI: 1.05-7.62, p=0.04. Doar 2 din parametrii analizați au prezentat o legătură invers-proportională cu riscul de a dezvolta TH post-infarct cerebral, valorile mari ale acestora asociindu-se cu un risc micșorat pentru TH, și anume: scorul ASPECTS mai mare la internare - OR = 0.77, 95% CI: 0.64-0.91, p=0.003; valoarea INR în analizele primare - OR = 0.11, 95% CI: 0.02-0.54, p=0.01.

Pentru a urmări legătura de cauzalitate și efectul concomitent al mai multor variabile de predicție asupra unei variabile de răspuns (transformarea hemoragică, în cazul dat), am efectuat *analiza de regresie multiplă*. Similar rezultatelor de la analiza de regresie simplă, și în acest caz, scorul NIHSS la internare s-a asociat cu un risc sporit pentru TH (OR = 1.26, 95% CI: 1.08-1.5, p=0.005), dar ușor mai mare; de asemenea și prezența FA în istoricul bolilor concomitente (OR = 15.86, 95% CI: 3.44-95.15, p=0.001), iar valoarea INR la internare corela invers-proportional cu riscul pentru TH (OR = 0.97, 95% CI: 0.01-0.7, p=0.03), efectul fiind unul mic.

Pentru a crește sensibilitatea rezultatelor, am aplicat ulterior *analiza de regresie logistică* a datelor. Astfel, atunci când evenimentul final cercetat este riscul pentru TH, parametrii care au prezentat cea mai importantă legătură cu riscul pentru TH includ: istoricul de FA, tratamentul trombolitic în faza acută a bolii, dar și punctajul acumulat la calcularea scorului imagistic ASPECTS, după cum urmează: istoricul de FA crește de 3.5 ori probabilitatea dezvoltării ulterioare a TH, p=0.004; aplicarea tratamentului de revascularizare cerebrală, la pacienții cercetați, s-a asociat cu o majorare de 4.3 ori a probabilității apariției TH post-infarct cerebral cu

p=0.007, iar scorul ASPECTS a prezentat o legătură invers proporțională. Astfel, un scor ASPECTS mai mare la internare (calculat în baza investigațiilor imagistice cerebrale primare), a fost asociat cu o probabilitate mai mică de apariție a TH (OR = 0.7, CI 95%: 0.58-0.86, p=0.001).

Respectând aceeași ordine de idei și algoritm de analiză, am cercetat care este legătura dintre factorii selectați (HTA, FA, DZ, antiagregante, anticoagulante, statine, glicemie, colesterol total, LDL-colesterol, INR, trombocite, leucocite; valorile MMP-2 și MMP-9; tratament trombolitic (medicamentos, chirurgical)) și starea neurologică la externare a pacienților cercetați, prin prisma scalei mRS de stabilirea a funcționalității și independenței pacienților post-infarct cerebral. În figura 39 sunt ilustrate rezultatele analizei de regresie liniară.

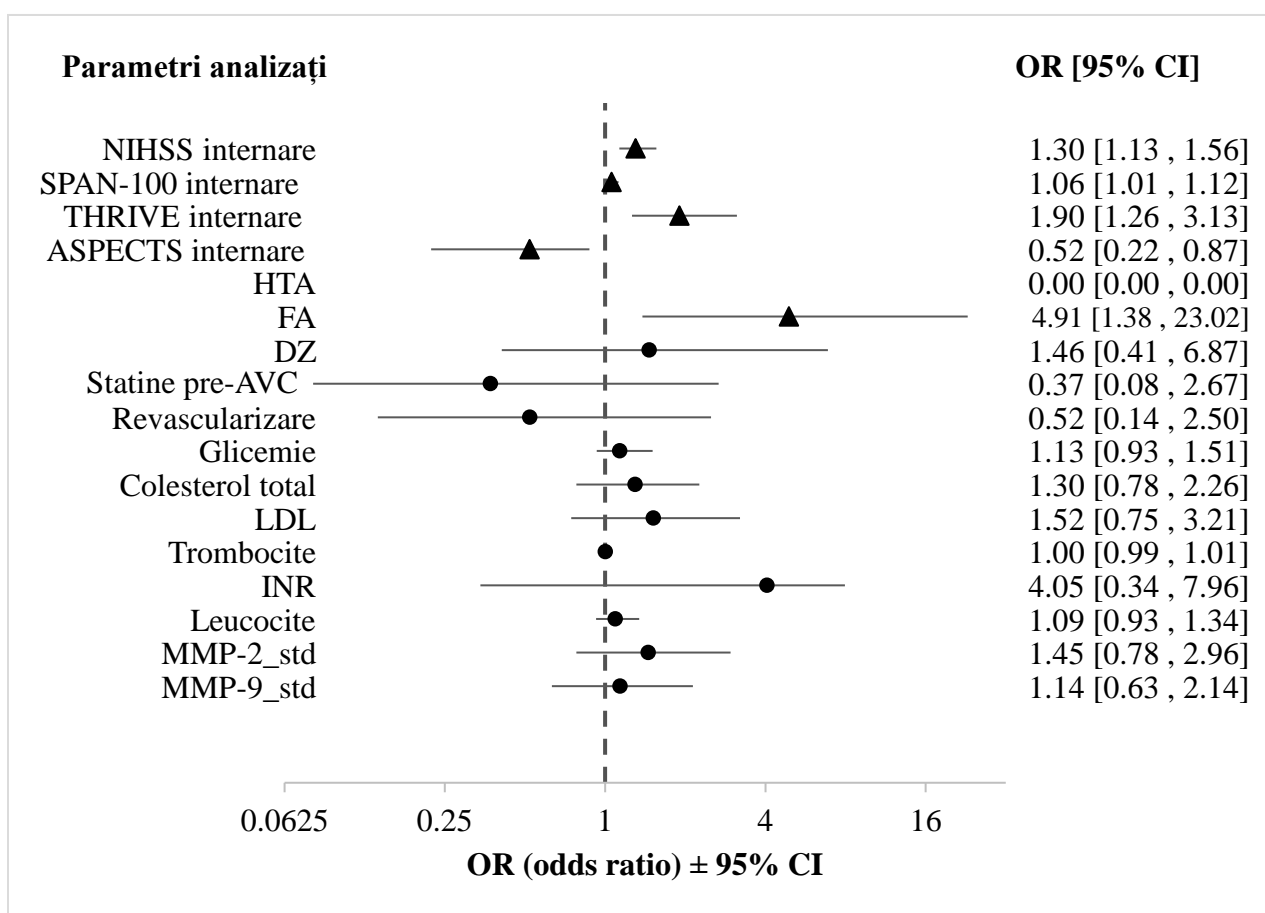


Figura 39. **Diagrama Forest plot a corelațiilor dintre factori de risc studiați și starea pacienților la externare la analiza de regresie liniară. OR (eng. odds ratio) - rata probabilității, CI (eng. confidence interval) – interval de încredere.**

Conform datelor prezentate în diagrama 39, la *analiza de regresie liniară*, parametrii care se asociau cu evoluție nefavorabilă la externare (scor mRS mai mare) includ: scorul NIHSS la internare – OR = 1.3, 95% CI: 1.13-1.56, p=0.001; scorul SPAN-100 la internare - OR = 1.06, 95% CI: 1.01-1.12, p=0.04; scorul THRIVE la internare - OR = 1.9, 95% CI: 1.26-3.13,

p=0.005; prezența în anamnezic a fibrilației atriale - OR = 4.91, 95% CI: 1.38-23.02, p=0.02. Scorul ASPECTS, și în acest caz, a prezentat o legătură invers-proporțională cu evoluția pacienților, valorile mari ale acestuia asociindu-se cu un status funcțional mai bun la pacienții studiați - OR = 0.52, 95% CI: 0.22-0.87, p=0.05.

*Analiza de regresie multiplă* a relației dintre aceiași factori de risc și variabila de răspuns (starea la externare a pacienților conform scalei mRS), nu a găsit corelații suficient de puternice pentru a fi statistic semnificative, respectiv să fie asociate independent cu o evoluție nefavorabilă la externare a pacienților din studiul nostru. Unicul parametru cu cifre aproape de semnificație statistică a fost scorul NIHSS la internare - OR = 1.52, 95% CI: 1.04-2.6, p=0.064.

Aplicând *analiza de regresie logistică*, atunci când evenimentul final cercetat este funcționalitatea pacienților conform scalei mRS la externare, un singur parametru prezintă cea mai importantă legătură cu evoluția subiecților, și anume scorul NIHSS la internare. Astfel, conform rezultatelor obținute, un scor NIHSS mai mare acumulat la examinarea primară crește semnificativ probabilitatea unei evoluții nefavorabile la externarea pacientului, cuantificată prin punctajul acumulat pe scala mRS - OR = 1.3, CI 95%: 1.13-1.56, p = 0.001.

Respectând algoritmul de cercetare stabilit inițial, pacienții incluși în studiu urmau a fi evaluați la 3 luni distanță de la debutul simptomelor de accident vascular cerebral pentru a stabili gradul de recuperare și funcționalitate, conform scalei mRS.

Pornind de la factorii de risc selectați pentru analiză (HTA, FA, DZ, antiagregante, anticoagulante, statine, glicemie, colesterol total, LDL-colesterol, INR, trombocite, leucocite; valorile MMP-2 și MMP-9; tratament trombolitic (medicamentos, chirurgical)) am evaluat legătura dintre aceștia și starea funcțională la 3 luni post-AVC la pacienții cercetați, exprimată prin punctajului scalei mRS, figura 40.

Conform datelor prezentate în diagrama 40, la *analiza de regresie lineară*, parametrii care se asociau în mod statistic semnificativ cu o evoluție nefavorabilă la 3 luni după AVC (scor mRS mai mare) includ: scorul NIHSS la internare – OR = 1.17, 95% CI: 1.06-1.3, p=0.004; scorul SPAN-100 la internare - OR = 1.07, 95% CI: 1.02-1.12, p=0.008; scorul THRIVE la internare - OR = 1.62, 95% CI: 1.19-2.3, p=0.004; cât și prezența în anamnezic a fibrilației atriale - OR = 3.68, 95% CI: 1.41-10.21, p=0.009.

Scorul ASPECTS, similar cu rezultatele obținute la analiza riscului pentru TH, dar și stării funcționale la externare a pacienților studiați, a prezentat o legătură invers-proporțională cu evoluția pacienților la 3 luni distanță, valorile mari ale acestuia asociindu-se cu un status funcțional mai bun la pacienții studiați - OR = 0.65, 95% CI: 0.42-0.91, fiind statistic semnificative - p=0.03, figura 40.

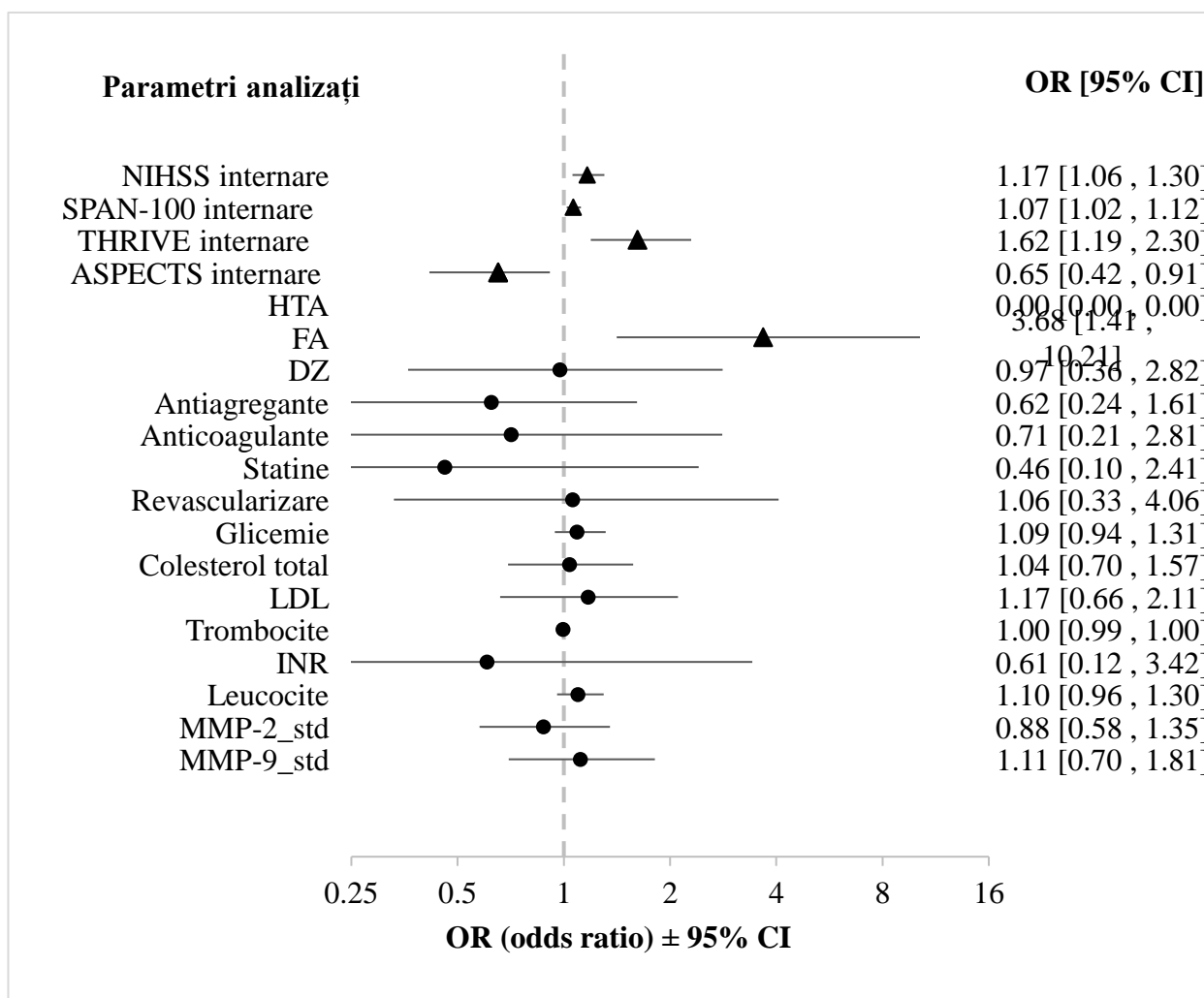


Figura 40. **Diagrama Forest plot a corelațiilor dintre factori de risc studiați și starea pacienților la 3 luni distanță de la infarctul cerebral (analiza de regresie lineară). OR (eng. odds ratio) - rata probabilității, CI (eng. confidence interval) – interval de încredere.**

La analiza de regresie multiplă, scorul SPAN-100 majorat, de asemenea s-a asociat cu o evoluție nefavorabilă a pacienților la 3 luni post-AVC: OR = 1.13, 95% CI: 1.03-1.27, p=0.028, iar administrarea de remedii antiagregante până la infarctul cerebral (OR = 0.18, 95% CI: 0.03-0.87, p=0.04), cât și tratamentul de revascularizare cerebrală aplicat în faza acută a bolii (OR = 0.18, 95% CI: 0.03-0.91, p = 0.05), sporeau posibilitatea evoluției favorabile și recuperării neurologice bune la 3 luni distanță.

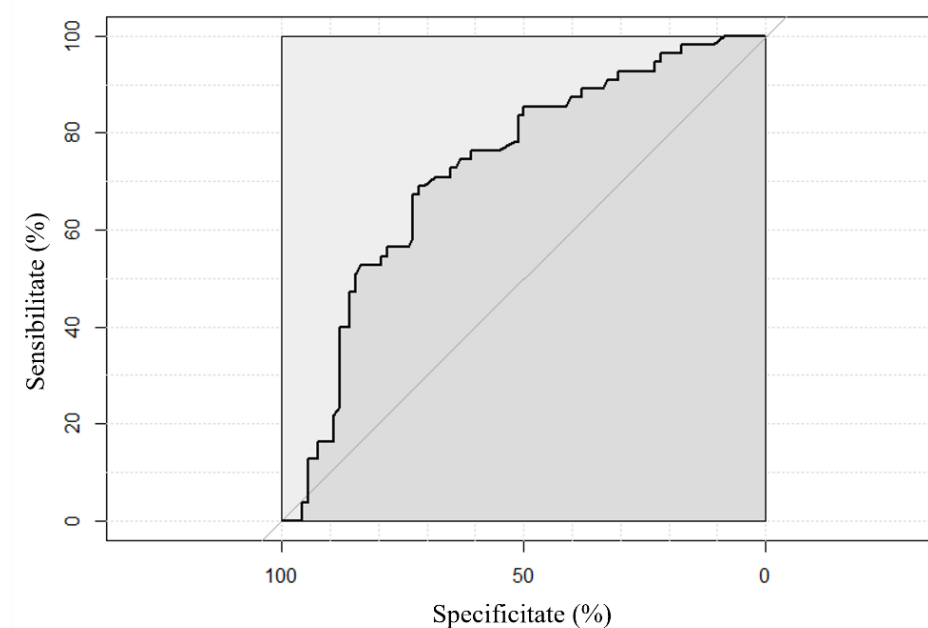
Atunci când am aplicat analiza de regresie logistică, evenimentul final cercetat fiind funcționalitatea pacienților conform scalei mRS la 3 luni de la AVC, un singur parametru a prezentat o legătură statistic semnificativă cu evoluția subiecților, și anume scorul NIHSS la internare – OR = 1.17, CI 95%: 1.06-1.3, p = 0.004.

La etapa finală de analiză statistică ne-am propus să determinăm **valoarea predictivă** (capacitatea de a prezice) a parametrilor clinici, imagistici și de laborator cu rezultate

semnificative la celelalte etape de analiză statistică, în identificarea pacienților cu risc sporit pentru a dezvolta TH a infarctului cerebral pe durata spitalizării. *Analiza ROC* (eng. *Receiver-Operating Characteristic*) pentru stabilirea sensibilității și specificității variabilelor studiate a permis generarea curbelor ROC și *calcularea AUC* (eng. *Area Under the Curve*) – aria/suprafața mai jos de nivelul curbei ROC. Valorile AUC sunt redată procentual pentru interpretare mai sugestivă a datelor.

Pentru scorurile clinice analizate, am obținut următoarele valori AUC: scorul NIHSS la internare – 67.44% (95% CI: 58.75%-76.14%); scorul SPAN-100 la internare - 50.48% (95% CI: 44.84%-56.12%); scorul THRIVE la internare – 61.22% (95% CI: 52.3%-70.15%), ceea ce reprezintă valori predictive slabe (NIHSS, THRIVE) sau lipsa puterii de predicție (SPAN-100). De asemenea, a fost calculată AUC pentru cele 3 scoruri aplicate împreună, obținând valori ușor mai mari - 68.45% (95% CI: 59.71%-77.19%).

Pentru scorul ASPECTS calculat în baza imagisticii cerebrale primare, valoarea AUC a fost 65.26% (95% CI: 56.11%-74.41%). Suplimentar, am calculat valoarea AUC la aplicarea concomitentă a scorurilor clinice (NIHSS, SPAN-100, THRIVE) și celui radiologic (ASPECTS) la internare, obținând cele mai bune rezultate - 72.58% (95% CI: 64.18%-80.98%) (figura 41), corespunzând unei valori predictive rezonabile.



**Figura 41. Curba ROC pentru aprecierea valorii predictive în prognosticul TH la aplicarea combinată a scorurilor clinice NIHSS, SPAN-100, THRIVE și radiologic – ASPECTS.**

Astfel, atunci când am considerat scorurile clinice NIHSS, SPAN-100, THRIVE și cel imagistic – ASPECTS, drept factori de predicție ai TH am obținut o valoare rezonabilă a AUC

de 72.58%, motiv pentru care am considerat oportună generarea formulei pentru calcularea probabilității TH în baza acestora, după cum urmează:

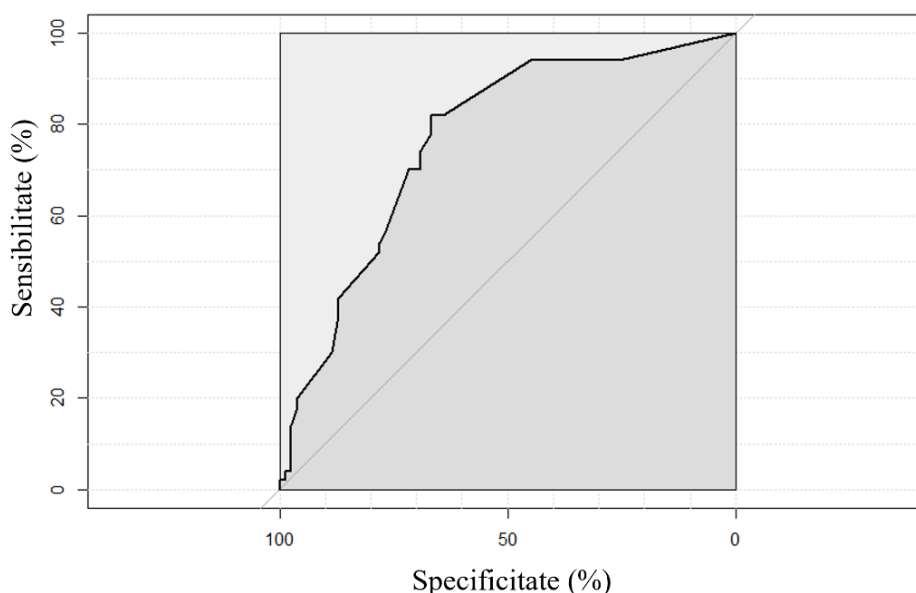
$$\text{Log(odds)} = -0.551475 - 0.152140 * \text{ASPECTS} + 0.104977 * \text{NIHSS} - 0.737113 * \text{SPAN-100} + 0.002482 * \text{THRIVE}, \text{ unde:}$$

*Log(odds)* – logaritmul raportului de șanse.

**Valoarea-limită** (eng. *cut-off*) care delimitează persoanele cu risc majorat de TH, în cazul dat este **-0.576144**.

Atunci când am calculat valoarea AUC pentru parametrii de laborator generali selectați (INR, trombocite, colesterol total, LDL-colesterol, leucocite, RNL) și specifici (MMP-2, MMP-9), am observat că doar pentru INR, valoare predictivă pentru dezvoltarea TH a atins putere de predicție slabă 65.2% (95% CI: 56.11%-74.29%), ceilalți parametri având valori sub 60%.

Conform datelor analizei de regresie multiplă și logistică prezentate mai sus (pag. 88), 3 parametrii corelau puternic cu riscul pentru TH, și anume: valoarea scorului ASPECTS la internare, prezența fibrilației atriale în maladiile concomitente și aplicarea tratamentului de revascularizare cerebrală (medicamentoasă, endovasculară). Pentru a stabili valoarea predictivă a acestor parametri în predicția TH, am efectuat analiza ROC și calculat AUC, obținând cifre de 76.51% (95% CI: 68.16%-84.86%) (figura 42), cu o putere rezonabilă de predicție a TH.



**Figura 42. Curba ROC pentru aprecierea valorii predictive în prognosticul TH a scorului ASPECTS la internare, FA și tratamentului de revascularizare cerebrală.**

Data fiind valoarea predictivă mai mare pentru TH, la analiza combinată a scorului ASPECTS de la internare, a FA în anamnezic și a terapiei specifice de revascularizare cerebrală,

comparativ cu scorurile clinice și imagistic analizat mai sus, am elaborat, și în acest caz, o formulă de stabilire a probabilității individuale a TH la aplicarea acestor parametri, și anume:

**Log (odds)** = 1.26099 - 0.33727\* ASPECTS (puncte) + 1.26136\*FA (1/0) + 1.46206\*  
terapie de revascularizare (1/0), unde:

*Log(odds)* – logaritmul raportului de șanse.

**Valoarea-limită** (eng. *cut-off*) care delimitează persoanele cu risc majorat de TH, în cazul dat este **-0.7061127**.

În aceeași ordine de idei, la analiza de regresie multiplă, cea mai puternică valoare corelațională cu riscul de evoluție nefavorabilă (cuantificată prin scorul mRS) la externare și 3 luni distanță post-AVC, a dovedit scorul NIHSS la internare. Prin urmare, am efectuat analiza ROC și calculat AUC pentru a stabili puterea de predicție a scorului NIHSS pentru evoluția clinică a pacienților, obținând, la externare, valori de 80.68% (95% CI: 67.29%-94.06%) – ceea ce indică la o capacitate înaltă de prognostic, iar la 3 luni distanță - 71.12% (68.16%-84.86%) – capacitate rezonabilă de prognostic.

## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În cadrul actualei cercetări a fost efectuat un studiu prospectiv de cohortă cu includerea în analiza finală a 150 de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut cu scopul de a evidenția potențiali factori de predicție a transformării hemoragice a infarctelor cerebrale. Ponderea TH a constituit 36.66% (55/150 pacienți), corespunzând datelor epidemiologice actuale din literatura de specialitate unde frecvența transformării hemoragice a AVC ischemice variază, în studiile clinice, de la 10 la 40% din numărul total de pacienți, indiferent de aplicarea tratamentului trombolitic [4,12,19,21,27,148] și cifre ușor mai mari atunci când se studiază țintit pacienții revascularizați (41.2% la pacienții tratați prin trombectomie mecanică [149]; și 32% la pacienții supuși terapiei de reperfuzie medicamentoasă cu rtPA [21]).

Pornind de la design-ul cercetării (studiu de cohortă), datele obținute nu permit stabilirea frecvenței reale a acestei complicații în cohorta selectată sau extrapolarea la populații mai mari, or, loturile de studiu au fost predefinite ca volum și colectarea subiecților a continuat până la atingerea cotei necesare de minim 55 de pacienți per lot.

Prin urmare, pe lângă stabilirea ponderii TH, am analizat repartizarea procentuală a pacienților din lotul activ conform subtipului de TH. Majoritatea subiecților din cohorta de cercetare prezentau tipul I de TH, și anume infarct hemoragic de tip 1 (42% din cazurile de TH și 15.33% din lotul general). Subtipul I de TH a fost urmat de un număr aproximativ egal de cazuri pentru TH de tip infarct hemoragic de tip 2 (20% din cazurile de TH și 7.33% din lotul general) și de hematoamele parenchimotoase de tip 1 (22% din cazurile de TH și 8% din lotul general). Cele mai puține cazuri s-au înregistrat pentru hematoamele parenchimotoase de tip 2 (16% din cazurile de TH și 6% din lotul general). În contextul stabilirii corelațiilor cu cercetări similare din literatura de specialitate, putem observa că în studiul ECASS II (1998), în care a fost sistematizată clasificarea actuală a tipurilor de TH post-AVC ischemic [150], distribuția conform frecvențelor a subtipurilor de TH, arată în felul următor: IH 1 – 43.9%, IH 2 – 27.4%, HP 1 – 6 %, HP 2 – 8.9%. O analiză ulterioară asupra factorilor care au determinat severitatea TH în studiul ECASS II, relevă o pondere generală a cazurilor de TH tip IH de 35.7%, iar a HP – 7.6% [151], date care sunt asemănătoare celor din actuala cercetare. Pentru a verifica persistența acestor corelații în timp, am verificat rezultatele unui studiu clinic recent (2019) - MR CLEAN trial (eng. *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic stroke in The Netherlands*), în care distribuția procentuală a subtipurilor de TH a fost de 16% pentru IH 1, 15% pentru IH 2 și câte 8% pentru HP 1 și HP 2 [152], fiind păstrate similitudinile, privind ratele subtipurilor de TH, cu rezultatele studiului actual, raportate fiind la numărul total al cohortei analizate.



Din punct de vedere al importanței clinice, pe lângă subtipul radiologic, este importantă evidențierea ponderii cazurilor de transformare hemoragică simptomatică (THS). În studiul menționat mai sus - ECASS II, THS este definită drept transformarea hemoragică asociată cu o agravare a stării clinice neurologice, cuantificată printr-o majorare cu minim 4 puncte conform scalei NIHSS [151]. În literatura de specialitate, rata THS este raportată a fi de 6%, îndeosebi în studiile de siguranță a tratamentului specific trombolitic, la pacienții tratați cu rtPA și <1% în grupurile placebo din studiile respective [153,154]. La aplicarea definiției NINDS (eng. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) a TH simptomatice, care presupune TH asociată cu orice agravare clinică post-tromboliză, chiar și una minoră (<4 puncte NIHSS), ponderea THS crește până la aproximativ 9% [155–157].

În studiul realizat, 17 din cei 55 de pacienți cu TH au avut o deteriorare neurologică asociată, corespunzând unei rate de 11.33% (din cohorta generală) a cazurilor de THS (conform definiției NINDS), fiind ușor mai mare decât datele prezentate în literatura de specialitate, considerând faptul că nu toți pacienții cu TH din studiul prezentat au primit tratament de revascularizare cerebrală. Astfel de rezultate sugerează prezența unor factori de risc suplimentari/particulari pentru TH la pacienții cu AVC ischemic din cohorta analizată, dar și posibilele lacune din managementul acestor pacienți. Totuși, la aplicarea definiției ECASS II pentru THS, am obținut o pondere de 6% din cazuri (din cohorta generală), date care vin în concordanță cu resursele bibliografice analizate, iar agravarea clinică semnificativă ( $\geq 4$  puncte NIHSS) asociată TH a fost comparabilă cu studiile din publicațiile de referință.

Pacienții cu TH, în particular cei cu THS fac parte din categoria de risc al pacienților cu infarct cerebral acut, necesitând cel mai frecvent tratament și monitorizare în unitățile de terapie intensivă [158]. Analizând datele proprii, am înregistrat o frecvență semnificativ mai mare a internărilor în condiții de TI a pacienților din lotul de cercetare (47%) față de pacienții din cohorta de control (18%),  $p < 0.001$ , rezultate care reies, inclusiv, și din ponderea mare a pacienților cu THS în cohorta studiată.

Descrierea pacienților incluși în cercetare a fost efectuată comparativ între cohortele de studiu și a pornit cu analiza vârstei pacienților, rezultatele indicând următoarele trăsături demografice de bază: pacienții cu TH au avut vârsta medie de 70 de ani (minim 43 de ani, maxim 96 de ani), iar cei fără TH – 71 de ani (minim 41 de ani, maxim 94 de ani), fără diferențe statistice semnificative între eșantioane. Datele din literatura de specialitate sunt controversate privind rolul vârstei drept factor de predicție al TH, existând studii în care vârsta nu este factor de predicție, respectiv nu există diferențe de vârstă între pacienții cu și fără TH, similar datelor noastre [159], dar și cercetări în care vârsta mai mare este un factor de risc independent pentru TH [160].

În ce privește distribuția după gen, printre pacienții cu TH, în studiul actual, predomina genul feminin (62%), pe când în lotul de control s-a constatat o repartizare aproximativ egală după gen (49% gen feminin, 51% gen masculin), fără ca aceste diferențe să atingă pragul de semnificație statistică. Rezultatele obținute diferă de cele din literatura de specialitate, unde, în mod constant, printre pacienții cu TH predomină cei de genul masculin, fără ca genul pacienților să fie factor de risc/predicție independent pentru TH [161,162]. Într-un studiu retrospectiv asupra factorilor de risc pentru TH, efectuat anterior (2015), în cadrul aceleași clinici de unde au fost colectați subiecții pentru actuala cercetare [62], pacienții cu TH erau preponderent bărbați. Situația diferită în studiul actual poate fi una de conjunctură, dată de îmbolnăvirea și internarea mai multor pacienți în perioada colectării eșantionului de cercetare.

Data fiind prezența unei corelații dintre subtipul etiologic al infarctului cerebral și riscul pentru TH [163], pacienții cu AVC ischemic de tip cardioembolic fiind asociați cu o rată mai mare de TH, conform datelor de literatură [163–165], am comparat loturile de studiu după acest principiu de analiză. Rezultatele studiului, similar datelor din literatura de specialitate, indică o rată mai mare a tipului cardioembolic de AVC ischemic la pacienții cu TH – 52.73%, față de lotul de control – 35.79%. De asemenea, utilizând metoda de regresie logistică, s-a constatat faptul că TH este semnificativ mai frecventă la pacienții cu AVC cardioembolic față de cel aterotrombotic ( $p=0.026$ ), dar și la pacienții cu AVC criptogen față de pacienții cu AVC determinat de ateroscleroza arterelor de calibrul mediu și mare ( $p=0.049$ ). Acest fapt (rata mai mare a TH la subiecții cu AVC ischemic criptogen) poate fi explicat prin faptul că în categoria pacienților cu infarct cerebral criptogen se includ și cazurile prezentând mai mulți factori de risc pentru AVC, de exemplu: fibrilație atrială plus ateroscleroză; fibrilația atrială asociindu-se, în mod independent, cu risc mai mare de TH, conform analizei datelor bibliografice [164].

În contextul realizării obiectivului cercetării de a evidenția posibili factori clinici de risc și de predicție pentru TH, am analizat profilul factorilor de risc pentru AVC la pacienții studiați, observând că doar fibrilația atrială a prezentat diferențe statistice semnificative între loturi, fiind mai frecventă la pacienții cu TH ulterioară (73% versus 47%,  $p=0.003$ ). În resursele bibliografice, de asemenea, FA este raportată printre cei mai frecvenți factori de risc asociați cu risc major pentru TH [8,158,162,166]. Este de menționat că la analiza de regresie logistică, aplicată la pacienții incluși în cercetare, s-a evidențiat o creștere a ratei probabilităților de circa 3.5 ori pentru dezvoltarea TH post-stroke la pacienții cu FA (OR=3.5,  $p=0.004$ ). Rezultatele au fost confirmate ulterior la regresia univariată și multivariată, atunci când se includ în aceeași analiză mai mulți posibili factori de risc, pentru a evidenția doar factorii semnificativi și pentru a limita riscul unor rezultate fals pozitive ce pot apărea la studiul fiecărui parametru în parte.

De asemenea, am observat persistența corelației dintre FA în lista comorbidităților și starea pacienților la externare, cuantificată prin scorul mRS, fibrilația atrială fiind asociată cu o evoluție nefavorabilă pe durata spitalizării (OR=4.9, 95% CI: 1.38-23.02, p=0.022), dar și la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral (OR=3.68, 95% CI: 1.41-10.21, p=0.009), corespunzând altor studii publicate, conform cărora FA crește nu doar riscul pentru AVC de circa 5 ori, dar este asociată și cu o dublare a ratei mortalității la acești pacienți [167,168].

Un alt factor de risc clinic studiat în prezenta cercetare a fost hipertensiunea arterială, care reprezintă unul din factorii de bază de risc pentru dezvoltarea unui infarct cerebral, fiind asociată, în același timp, cu o evoluție nefavorabilă a pacienților, atunci când nu este eficient controlată [169]. În studiul actual însă, HTA nu s-a asociat cu un risc mai mare pentru TH la pacienții analizați – OR=1.29, 95% CI: 0.12-28.19, p=0.84. De asemenea, nu s-a observat o corelație dintre prezența hipertensiunii arteriale și starea pacienților la externare, respectiv – la 3 luni distanță. Rezultatele obținute pot reieși din ponderea aproximativ egală de pacienți hipertensivi în loturile comparate (98% în lotul activ și 97% în lotul de control), dar și din controlul valorilor tensionale până la evenimentul ischemic cerebral cu remedii antihipertensive. Este de menționat că datele de literatură sunt contradictorii în privința influenței tratamentului antihipertensiv anterior evenimentului ischemic cerebral asupra evoluției ulterioare a acestor pacienți. Astfel, în analiza efectuată de către Fleming et al. (2019), pe un lot de 4665 de pacienți cu AVC ischemic, au fost comparate persoanele care au primit tratament anti-HTA până la AVC-ul ischemic versus cei cu HTA netratată, pentru a evidenția efectul asupra răspunsului la tratamentul trombolitic primit în faza acută a bolii și evoluția ulterioară a pacienților. O evoluție favorabilă a fost înregistrată la pacienții tratați anterior cu remedii antihipertensive, cu excepția cazurilor când aveau asociate insuficiența cardiacă congestivă sau atacuri ischemice tranzitorii în anamneză [170]. În aceeași ordine de idei, într-un studiu prospectiv recent publicat (2023), care a inclus 1044 de subiecți cu AVC ischemic acut, autorii remarcă un paradox dintre tratamentul anti-HTA anterior și evoluția post-stroke nefavorabilă la acești pacienți [171]. Analizând datele pacienților noștri după frecvența HTA în loturile comparate, putem avea o primă impresie că pacienții au controlat eficient HTA până la AVC, de unde și lipsa de corelație cu risc mai mare pentru TH sau evoluție nefavorabilă.

Pentru a verifica această ipoteză, am calculat rata administrării de remedii antihipertensive anterior infarctului cerebral, observând că rata tratamentului antihipertensiv anterior este mai mare în cohorta de cercetare față de grupul de control (82% versus 76%). Prin urmare, putem presupune că pacienții respectivi (cu tratament antihipertensiv) aveau valori mai mari ale TA sistemice până la AVC, ceea ce a determinat un tratament mai intensiv al HTA la persoanele

date, ducând la controlul cifrelor tensionale și scăzând astfel riscul pentru TH și evoluție nefavorabilă.

În studiul efectuat, ne-am propus să analizăm și influența tratamentului antidiabetic pre-stroke asupra evoluției post-infarct cerebral, pornind de la premisa că prezența diabetului zaharat are o influență negativă asupra evoluției pacienților cu AVC, iar tratamentul antidiabetic ar trebui să fie asociat, în mod logic, cu o ameliorare funcțională. O ipoteză similară a fost pusă și de echipa de autori Akhtar et al. (2022), care au evidențiat o legătură direct proporțională dintre prezența DZ și evoluția nefavorabilă la 90 de zile post-AVC, dar și influența pozitivă a pre-tratamentului cu antidiabetice orale (metformină) la pacienții diabetici [83]. Rezultate similare au fost prezentate de către Jian et al. (2023) [172]. Rezultatele studiului efectuat nu au evidențiat corelații statistic semnificative dintre prezența diabetului zaharat și riscul pentru transformare hemoragică, evoluție nefavorabilă pe durata spitalizării și la 3 luni post-stroke, în studiul nostru. O posibilă explicație al acestei situație poate fi severitatea DZ pre-stroke (forme mai ușoare sau controlate de DZ) și controlul medicamentos al hiperglicemiei, motiv pentru care am analizat rata tratamentului hipoglicemiant până la ictusul ischemic cerebral, înregistrând o frecvență mai mare de administrare a tratamentului antidiabetic la pacienții din lotul de control, inclusiv pre-tratament cu antidiabetice orale (18% versus 16%) și insulină (7.4% versus 1.8%), cu o pondere aproximativ egală a pacienților cu diabet zaharat înregistrat drept factor de risc pentru AVC (33% în cohorta de cercetare și 36% în cea de control). Datele obținute corespund rezultatelor studiilor similare din literatura de specialitate [172], când un tratament mai riguros și valori cât mai apropiate de normă ale glicemiei s-au asociat cu o evoluție mai bună și o rată mai mică a cazurilor de transformare hemoragică, similar datelor actualei cercetări.

Un rol important, atât în profilaxia primară, cât și cea secundară, a bolilor cerebrovasculare, este atribuit terapiei hipolipemiante. În contextul studiului factorilor de risc pentru TH și evoluție nefavorabilă post-stroke, datele bibliografice indică faptul că terapia cu statine nu mărește rata de TH post-stroke la pacienți cu sau fără tratament specific trombolitic în faza acută a bolii [173], iar pre-tratamentul cu statine se asociază cu o evoluție favorabilă și o rată de revascularizare mai bună [174].

Pentru a verifica aceste corelații în cercetarea actuală, am efectuat analiza de regresie, care, similar studiilor menționate mai sus, nu a evidențiat o creștere a riscului pentru TH la administrarea de statine până la infarctul cerebral (OR=1.62, p=0.46). Totuși, studiul nostru nu a putut confirma, prin valori statistic semnificative, influența pozitivă asupra evoluției pacienților cu AVC la externare (OR=0.37, p=0.25) și la evaluarea ulterioară la 3 luni post-stroke (OR=0.46, p=0.32), cu toate că tendința este cert pozitivă, fără a atinge pragul de semnificație statistică, probabil pe fundal de rată mică de administrare a statinelor pre-stroke, în care

frecvența administrării pre-stroke de statine a fost mai mare în lotul de cercetare, 11% (lot A) versus 7.4% (lot B), fără a fi statistic semnificativă ( $p=0.55$ ).

Din punct de vedere al efectului final al statinelor – de a reduce nivelul de colesterol, în mod particular LDL-colesterol, și efectul asupra evoluției pacienților cu AVC ischemic, literatura de specialitate este neechivocă – o bună parte din cercetări susțin rolul hipo-LDL drept factor de risc pentru TH [175,176], dar sunt studii ce demonstrează contrariul [177], iar unele analize au stabilit că nivelul redus al raportului dintre trigliceride și HDL-colesterol poate servi drept factor de prognostic al TH [178].

În cazul pacienților analizați în cohortele studiului actual, la compararea valorilor colesterolului total și LDL-colesterolului, am observat o valoare mediană mai mare pentru nivelul seric de colesterol total la pacienții din lotul cu TH, dar și valori egale ale nivelului seric de LDL-colesterol în loturile comparate. Totuși, valorile maxime, atât ale colesterolului total, cât și LDL-colesterolului, sunt mai mari în cohorta de cercetare, față de valorile prezentate de pacienții din cohorta de control. Prin urmare, rata ușor mai mare a pacienților ce au primit statine până la internare se explică prin valorile mai mari ale lipidelor serice la pacienții din lotul A. Alți parametri ai lipidogramei (HDL-colesterol, trigliceride) nu au prezentat diferențe semnificative între loturi.

Atunci când am analizat comparativ loturile de studiu privitor administrarea anterioară evenimentului ischemic cerebral de preparate antiagregante și anticoagulante, de asemenea nu am găsit corelații cu riscul pentru transformare hemoragică, diferențele dintre ratele de administrare nefiind statistic semnificative, inclusiv: terapie antiagregantă anterioară – 42% (lotul de cercetare) versus 39% (lotul de control),  $p=0.73$ ; terapie anticoagulantă – 18% (lotul A) versus 11% (lotul B),  $p=0.18$ .

În literatura de specialitate sunt numeroase studii asupra relației dintre tratamentul antiagregant și evoluția pacienților cu AVC ischemic, îndeosebi, în contextul aplicării ulterioare a terapiei de revascularizare cerebrală. În marea majoritate a publicațiilor, terapia antiplachetară, mono- sau dubla terapie antiplachetară, se asociază cu o rată mai mare a cazurilor de TH, inclusiv TH simptomatică, dar nu prezintă corelații puternice cu funcționalitatea pacienților la 3 luni distanță [179,180]. Studiul WAKE-UP (studiu clinic randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat de cercetare a eficienței și siguranței trombolizei intravenoase IRM-ghidate la pacienții cu infarct cerebral și debut necunoscut al simptomelor) prezintă rezultate opuse: tratamentul pre-stroke cu antiagregante nu a mărit rata de TH, similar rezultatelor cercetării actuale, dar s-a asociat cu o evoluție nefavorabilă a pacienților, autorii explicând rezultatele prin încărcătura nozologică a pacienților, subiecții cu tratament antiagregant anterior fiind mai compromiși din punct de vedere cardiovascular [181].

Atunci când am aplicat metodele de regresie pentru a evidenția factorii ce sporesc riscul pentru TH, tratamentul antiagregant până la AVC nu a prezentat o corelație statistic semnificativă, similar rezultatelor din studiul WAKE-UP [181]. De asemenea, starea la externare, în studiul nostru, nu a fost influențată de prezența tratamentului antiagregant până la evenimentul ischemic cerebral. Totuși, analiza de regresie multiplă a identificat o relație invers proporțională a factorilor comparați, cu o evoluție mai bună la 3 luni distanță de la AVC, la pacienții care au avut tratament antiplachetar până la internare – OR=0.18, p=0.04, rezultatele similare celor din literatura de specialitate [180].

Tratamentul cu anticoagulante orale, până la stroke, de asemenea, este raportat drept factor ce sporește frecvența transformării hemoragice a infarctelor cerebrale [56,182]. Conform datelor registrului NORDICTUS, tratamentul pre-stroke cu anticoagulante orale s-a asociat cu o rată mai mare a cazurilor de THS, atunci când pacienții primeau antagoniști ai vitaminei K, dar nu și atunci când aveau anticoagulante directe [183]. Autorii au stabilit, după analiza de regresie multiplă, că pre-tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K este factor de risc independent pentru THS post-trombectomie mecanică cu OR=1.89, 95% CI: 1.01-3.51, p=0.04, fără a observa o corelație cu nivelul INR la internare [183]. Rezultate similare sunt publicate privind riscul THS la pacienții tratați prin tromboliză medicamentoasă [184–186]. Extrapolând datele din literatură la rezultatele cercetării prezentate, s-a observat lipsa unei corelații dintre pre-tratamentul cu anticoagulante și riscul pentru TH, cu starea de la externare sau de la 3 luni distanță. Rezultatele contradictorii obținute pot fi explicate printr-o rată redusă de administrare a acestor remedii în cohorta analizată (13%).

O importanță aparte în evaluarea factorilor de risc pentru TH o poartă terapia specifică de revascularizare cerebrală, inclusiv medicamentoasă și chirurgicală, care, pornind de la datele din literatura de specialitate, se asociază cu o majorare a frecvenței cazurilor de transformare hemoragică [187–190]. De asemenea, administrarea alteplazei și trecerea ulterioară la procedura chirurgicală de înlăturare a trombului – așa-zisă *bridging therapy* (eng. „terapie de punte”), crește nesemnificativ rata TH, în unele studii [191] sau nu influențează rata TH, mortalitatea și funcționalitatea la 3 luni distanță, în alte surse bibliografice [192,193].

Datele obținute la pacienții incluși în studiul dat indică o diferență semnificativă între loturile comparate, din punct de vedere a ratei aplicării terapiei de revascularizare cerebrală (medicamentoasă și mecanică), cu 24% în lotul de cercetare și 8.4% în lotul de control, p=0.01. Este de menționat faptul că doar în grupul cu TH s-au înregistrat 3 cazuri de terapie de punte, cu administrare inițială de alteplază, continuată cu intervenția de trombextractie. Pentru a stabili dacă terapia de revascularizare crește riscul de TH, am realizat analiza de regresie, care a stabilit o corelație certă și o rată a probabilităților de OR=4.31, p=0.07. În același timp, analiza de

regresie multiplă, a stabilit faptul că terapia de revascularizare cerebrală, nu doar că nu a influențat negativ asupra stării pacienților la externare, dar a prezentat o influență favorabilă asupra acesteia (scor mRS mai mic la externare), fără a atinge pragul de semnificație statistică - OR=0.02, 95% CI: 0.00-0.75, p=0.072, tendință care a devenit mai evidentă și statistic semnificativă la reevaluarea de la 3 luni post-stroke - OR=0.18, 95% CI: 0.03-0.91, p=0.05. Datele obținute corespund datelor actuale din literatură, în special atunci când analizăm studiile cu terapie de tip *bridging* [187,191].

Pe lângă tratamentul specific prin tromboliză medicamentoasă și/sau mecanică, tratamentul anticoagulant și antiagregant în perioada acută a bolii la pacienții cu AVC ischemic poate influența evoluția pacienților și rata complicațiilor hemoragice. Sursele bibliografice analizate, indică o creștere a ratei TH simptomatice la administrarea precoce (în primele 48h) a terapiei anticoagulante orale la pacienții cu AVC ischemic și fibrilație atrială, mai ales în cazul infarctelor cerebrale severe și extinse [194–196], sugerând necesitatea temporizării administrării acestor remedii la grupurile de pacienți cu risc majorat de sângerare, dar și evitarea tergiversării administrării anticoagulantelor după perioada supra-acută a bolii la pacienții cu AVC ischemic ușor și lacunar, dată fiind rata mare a recurențelor ischemice în perioada acută a infarctelor cerebrale. În mod similar, rezultatele studiului efectuat, indică o administrare mai frecventă de remedii anticoagulante, parenterale și orale, în primele 72h, la pacienții cu TH ulterioară, cât și mai multe cazuri de administrarea a remediilor anticoagulante injectabile și antiagregante (tratament combinat) în cohorta de cercetare.

Tratamentul antiagregant este unul din elementele cheie ale profilaxiei secundare la pacienții cu AVC ischemic, îndeosebi la pacienții cu infarcte cerebrale aterotrombotice. Pe lângă dozele uzuale, în literatura de specialitate sunt publicate studii care au analizat efectul unor doze mai mari de antiagregante – de încărcare, în primele 24 de ore, pentru a observa rata recurențelor ischemice, dar și profilul complicațiilor hemoragice, cu rezultate promițătoare de reducere a riscului de AVC repetat, dar și o rată mică a complicațiilor hemoragice [197]. Pornind de la rezultatele pozitive în cercetările inițiale, în cadrul unor studii ulterioare s-a analizat dubla și chiar tripla terapie antiagregantă post-stroke, rezultatele fiind dezamăgitoare, o parte din cercetări fiind oprite precoce din cauza majorării semnificative a ratei TH simptomatice, efectul protectiv anti-ischemie repetată fiind comparabil cu studiile ce au aplicat un singur antiagregant [198,199].

În cercetarea actuală, toți pacienții la care s-a administrat terapie antiagregantă post-stroke, au primit doze standard pentru profilaxia secundară a AVC ischemic (cu excepția unui pacient din lotul de control ce a primit 300mg de aspirină în primele 24h post-stroke), și doar unui pacient din cohorta de control i-a fost administrată dublă-terapie antiagregantă, fără ca aceste

cazuri să influențeze rezultatele generale ale studiului. Nu s-a stabilit o corelație dintre terapia antiagregantă post-stroke și riscul pentru TH, în studiul actual, similar datelor altor cercetări publicate [197].

Un alt obiectiv de cercetare al actualului studiu a fost stabilirea unor posibile corelații dintre scorurile de severitatea ale accidentelor vasculare cerebrale ischemice, calculate la internarea pacienților, și evoluția ulterioară a acestora, inclusiv din prisma riscului pentru TH. Analiza resurselor bibliografice prezintă, în mod constat, severitatea infarctului cerebral drept factor care influențează, în mod direct și independent, evoluția pacienților cu infarct cerebral acut, fiind, inclusiv, asociat cu majorarea ratei transformării hemoragice, drept complicație la pacienții cu AVC ischemic acut [162,200]. În studiul realizat, severitatea AVC-ului a fost cuantificată cu ajutorul câtorva scoruri clinice, inclusiv scala NIHSS, indicele SPAN-100 și scorul THRIVE.

Studiul comparativ al scalei NIHSS, în cohortele incluse în studiu, a evidențiat diferențe statistice semnificative ( $p < 0.001$ ) atât la internare, cât și la externare, similar datelor bibliografice de specialitate, iar analiza de regresie a identificat o relație direct-proporțională dintre valoarea scorului NIHSS la internare și riscul pentru TH, cu o rată a probabilităților statistic semnificativă –  $OR = 1.11$ ,  $p = 0.003$  (regresie univariată). Corelația dată s-a păstrat și atunci când s-au inclus alți posibili factori de risc pentru TH, în cadrul analizei de regresie multivariate –  $OR = 1.26$ ,  $p = 0.005$ . De asemenea, scorul NIHSS a corelat atât cu starea pacienților la externare, cât și la 3 luni distanță, datele obținute fiind similare cu cele din literatura de specialitate [201].

Analiza resurselor bibliografice prezintă date variabile privind valoarea scorului SPAN-100 în predicția TH [111,138]. Pacienții din loturile comparate în actuala cercetare au avut rezultate similare inter-grupuri, cu 84 puncte în mediu la pacienții cu TH ulterioară și 83 la cei fără transformare hemoragică,  $p = 0.44$ . Ponderea pacienților cu indice SPAN-100 pozitiv a fost de 13% în lotul A și 14% în lotul B de studiu. Analiza de regresie nu a stabilit o corelație dintre scorul SPAN-100 calculat la internare și riscul pentru TH la subiecții înrolați în studiu, dar s-a observat o relație dintre acest scor și starea pacienților la externare, un scor mai mare fiind asociat cu o evoluție nefavorabilă ( $OR = 1.06$ ,  $p = 0.035$ ), relație ce s-a atestat și la evaluarea repetată la 3 luni distanță de la AVC ( $OR = 1.06$ ,  $p = 0.008$ ), confirmând datele altor cercetări ce au aplicat acest scor, care are o valoare mai mare în prognosticul evoluției pacienților cu stroke din punct de vedere al recuperării funcționale, decât în predicția riscului pentru TH [138].

Cel de-al treilea scor clinic de apreciere a severității AVC-ului la internare, calculat la pacienții din loturile comparate, a fost scorul THRIVE, care, în conformitate cu datele bibliografice, prezintă corelații cu riscul pentru TH, dar și cu evoluția post-stroke [202,203].



Valoarea scorului THRIVE calculat la internare, la pacienții încadrați în cercetarea prezentată, a scos în evidență diferențe statistic semnificative între grupurile de studiu,  $p=0.019$ .

Asemănător datelor prezentate în literatura de specialitate, scorul THRIVE, în studiul actual, a corelat cu riscul pentru TH, la analiza de regresie ( $OR=1.25$ ,  $p=0.038$ ). Relația dintre scorul THRIVE și starea pacienților la externare și ulterior la 3 luni distanță (cuantificată prin scorul mRS), se menține, de asemenea, la analiza de regresie (la externare –  $OR=1.9$ ,  $p=0.005$ ; la 3 luni distanță –  $OR=1.62$ ,  $p=0.004$ ).

Studiul comparativ al pacienților incluși în cercetare, din punct de vedere clinic, a inclus evaluarea stării pacienților la externare, și ulterior la 3 luni distanță, fiind analizată din prisma duratei de spitalizare, a mortalității, dar și recuperării deficitelor neurologice. Astfel, durata medie de spitalizare în cohorta analizată a fost de 10 zile (1-33 zile), cu o durată semnificativ mai mare în lotul de cercetare – 12 zile (1-33 zile) versus lotul de control – 9 zile (1-31 zile),  $p=0.008$ . Durata mai mare de tratament în staționar a pacienților cu TH este reflectată ulterior printr-un grad de recuperare funcțională post-AVC, conform scalei mRS, mai precară, atât la externare ( $p<0.001$ ), cât și la 3 luni post-stroke ( $p<0.001$ ). Rata mortalității intraspitalicești și de la 3 luni post-AVC, de asemenea a fost semnificativ mai mare la pacienții din lotul de lucru ( $p<0.001$ ). Datele obținute, cu valori semnificativ mai mari ale duratei de spitalizare, mortalitate, dar și recuperare funcțională mai redusă la pacienții cu TH, corespund celor prezentate în literatura de specialitate [152,204]. Totuși, în studiul comparativ efectuat de către Xu et al. (2018) autorii prezintă o rată de la 25.6% la 35.7% a pacienților cu recuperare favorabilă la externare (mRS 0-2 puncte) [205], în studiul nostru cifrele fiind semnificativ mai mici – 1.82%. La 90 zile post-stroke recuperarea favorabilă a fost notată la 30.8%-46.7% din pacienții incluși în studiul efectuat de Xu et al. (2018), iar în studiul nostru – la 13.51% din cazuri. Rata mortalității intraspitalicești la pacienții cu TH a constituit circa 15.1% [205], pe când în studiul nostru această rată atinge cifra de 33% (18% în lotul de control), pondere care atinge cifre și mai înalte la 3 luni distanță – 43% în lotul de cercetare versus 12% în lotul de control. Astfel de rezultate sugerează, cel mai probabil, unele limite în managementul pacienților pe durata aflării în staționar.

Un alt parametru clinic analizat, în contextul factorilor de risc pentru TH și de prognostic pe durata spitalizării și la 3 luni distanță după evenimentul ischemic cerebral, a fost valoarea tensiunii arteriale sistemice în dinamică, fiind înregistrate cifrele prezentate de către pacienții incluși în cercetare în primele 3 zile de la debutul bolii și cele de la externarea pacienților. Conform datelor din literatură, valorile majorate ale TA sistemice în primele 72h post-stroke, dar mai ales variabilitatea acestor parametri se asociază cu un risc majorat pentru TH, indiferent de aplicarea trombolizei medicamentoase [206], rezultate confirmate ulterior și în studiile efectuate

la pacienții tratați prin trombectomie mecanică [147]. Tendința spre valori majorate ale TA sistemice se asociază și cu o evoluție nefavorabilă și recuperare neurologică precară [144,207].

În cercetarea efectuată, cu toate că nu am obținut diferențe semnificative între valorile medii ale TA sistemice în primele 72h și de la externare între loturile comparate, am observat tendința unor valori medii constant mai mari la pacienții cu TH față de grupul de control (atât pentru TAS, cât și pentru TAD), similar datelor studiilor recente publicate [144,207]. Cifrele joase și moderate ale TA sistemice, în articolele de profil, se asociază cu o evoluție favorabilă a pacienților cu AVC ischemic acut [207], similar datelor studiului actual, în care pacienții din lotul de control aveau valori medii mai mici ale TA sistemice în perioada monitorizată.

La analiza de corelație Pearson am observat un șir de corelații pozitive semnificative dintre cifrele majorate ale TAS sau TAD (în mod particular la 24-72h post-stroke, fără corelații cu valorile primare și cele de la externare) și evoluția nefavorabilă a pacienților din cohorta analizată, reflectată, atât prin mortalitate mai mare la externare și 3 luni post-stroke, cât și prin recuperare nesatisfăcătoare (scor mRS mai mare la 3 luni distanță), corespunzând datelor din literatură [144]. Singurele corelații negative semnificative au fost observate pentru valorile TAS și TAD la 72h, unde cifrele tensionale mai mari s-au asociat cu o rată mai mică a mortalității intraspitalicești (TAS:  $r(148)=-0.23$ ,  $p=0.006$ ; TAD –  $r(148)=-0.22$ ,  $p=0.009$ ), sugerând necesitatea menținerea unei tensiuni arteriale sistemice suficiente și o scădere rațională a acesteia după faza supra-acută a bolii pentru o evoluție favorabilă post-stroke, recomandări similare fiind găsite și în literatura de specialitate [208].

Investigațiile imagistice cerebrale au un rol important în evaluarea și prognosticul evoluției pacienților cu infarct cerebral acut, inclusiv cu riscul pentru TH [209,210], motiv pentru care, pacienții incluși în actuala cercetare, au fost evaluați prin imagistică cerebrală primară și repetată, atât pentru a identifica cazurile și subtipul de TH, dar și pentru a aprecia dimensiunile zonei de afectare cerebrală în cadrul evenimentului ischemic cerebral și analiza corelația cu evoluția clinică a pacienților studiați.

Cuantificarea extinderii modificărilor ischemice cerebrale, la pacienții din studiul actual, a fost efectuată prin calcularea scorului ASPECTS. Conform datelor din literatură, scorul ASPECTS corelează cu riscul pentru TH, în mod invers proporțional. Astfel, un scor ASPECTS mai mare se asociază cu un risc mai mic de TH și, vice-versa, odată cu reducerea scorului ASPECTS crește riscul pentru TH [211,212].

În studiul realizat, pacienții aveau un scor ASPECTS la internare cu valori semnificativ mai mici în cohorta de cercetare față de cea de control,  $p=0.004$ , corespunzând datelor obținute în studii similare [212]. De asemenea, analiza de regresie a evidențiat relația dintre valorile mai mari ale scorului ASPECTS la internare și reducerea riscului pentru TH (OR=0.7,  $p=0.001$ ), dar

și cu probabilitatea unei evoluții favorabile la externare (OR=0.52, p=0.05) și la 90 de zile post-stroke (OR=0.65, p=0.03).

Un alt obiectiv de cercetare al actualului studiu, a fost analiza unui șir de parametri biochimici de laborator, determinați în mod standard la pacienții cu AVC ischemic (nivelul plasmatic de fibrinogen, INR, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, glucoză, leucocite, neutrofile, limfocite, trombocite), în contextul evaluării acestora drept biomarkeri ai evoluției pacienților incluși în studiu, inclusiv prin rolul în prognosticul complicației prin transformare hemoragică.

Parametrii hemostazei sunt un grup de variabile analizate în cadrul studiului nostru, pornind de la datele de literatură care indică că un număr redus de trombocite și cantitatea redusă de fibrinogen plasmatic cresc riscul pentru TH la pacienții cu AVC ischemic acut [213], cu toate că alte surse asociază cantitatea majorată a fibrinogenului cu TH [214]. În cazul studiului realizat, în mod similar, pacienții din lotul activ aveau cifre mai mici pentru trombocite și fibrinogenul plasmatic determinate la internare, fără însă a atinge pragul de semnificație statistică. Din parametrii coagulogramei, doar pentru valoarea INR s-au înregistrat diferențe statistice semnificative (p=0.003) între loturile comparate, cu valori medii mai mici în lotul A. În mod paradoxal și contrar datelor din literatură [166], pacienții cu TH din studiul nostru aveau un INR mai mic la internare, pe când, în mod obișnuit valori mai mari ale acestui parametru se asociază cu evenimente hemoragice. Analiza de regresie, în cercetarea noastră, de asemenea, a identificat o legătură invers proporțională dintre valoarea INR și riscul pentru TH (regresie univariată – OR=0.1, 95% CI: 0.02-0.5, p=0.01; regresie multivariată – OR=0.9, 95% CI: 0.01-0.75, p=0.033), dar nu și pentru recuperarea neurologică la externare și 3 luni post-infarct cerebral. O posibilă explicație a acestei situații poate fi efectul protrombotic al unui INR cu valori scăzute, cu formarea unor trombi de dimensiuni mai mari și care ar rezulta într-un infarct cerebral sever [215], care, în mod independent, prezintă un risc major pentru transformare hemoragică. Dacă contrapunem valorile scorului ASPECTS la internare la pacienții cu TH ulterioară, acești subiecți aveau din start volume mai extinse ale leziunilor ischemice, reflectate printr-un punctaj mai mic față de lotul de control (p=0.004).

Nivelul mediu al glicemiei la internare, conform datelor de literatură și rezultatele studiilor anterioare, corelează cu riscul pentru TH [62,216]. În actuala cercetare, pacienții din cohorta cu TH, de asemenea prezentau valori medii mai mari ale glicemiei la internare față de lotul de control, diferențele fiind însă statistic nesemnificative (p=0.26). Analiza de regresie simplă și multiplă, nu a stabilit corelații dintre valoarea glicemiei la internare și riscul pentru transformare hemoragică, nici cu prognozarea evoluției deficitului neurologic la externare și 3 luni distanță post-stroke, rezultate contradictorii celor obținute în alte studii din literatura de specialitate, unde

statutul hiperglicemic la internare, dar și variabilitatea crescută a glicemiei serice sunt asociate cu un risc sporit pentru TH și evoluție neurologică nefavorabilă [216,217]. Prin urmare, ne-am propus să analizăm ponderea pacienților cu valori  $\geq 11.1$  mmol/l ale glicemiei la internare, în loturile comparate, valori ce necesită a fi corijate la pacienții cu patologie acută, inclusiv infarct cerebral, evidențiind o pondere mai mare de a astfel de cazuri în cohorta cu TH.

Din perspectiva reacției inflamatorii și răspunsului imun pe fundal de modificări ischemice cerebrale, un șir de biomarkeri biochimici arată rezultate promițătoare în prognosticul pacienților cu infarct cerebral acut. Un astfel de biomarker este raportul numărului absolut de neutrofile plasmatică la numărul de limfocite – RNL, care, în literatura de specialitate este indicat drept factor independent de prognostic al evoluției nefavorabile post-stroke, dar și al dezvoltării TH simptomatice [105,218–220]. Rezultatele studiului actual însă nu a arătat diferențe statistic semnificative ale RNL calculat în prima zi de internare între loturile analizate ( $p=0.47$ ), iar analiza de corelație Pearson nu a identificat o legătură semnificativă negativă dintre acest biomarker și riscul pentru TH ( $r(148)=0.05$ ,  $p=0.46$ ) sau starea pacienților la externare ( $r(148)=0.13$ ,  $p=0.09$ ) și la 3 luni post-AVC ( $r(109)=0.09$ ,  $p=0.34$ ). Rezultatele contradictorii altor studii similare [189] pot fi explicate prin valori absolute aproximativ egale, atât a neutrofilelor, cât limfocitelor în loturile comparate, de unde și lipsa corelațiilor ulterioare. Astfel, cu toate că pacienții din lotul de cercetare (lot A) prezentau cifre mai mari (mediana) ale leucocitelor totale în sânge și ale neutrofilelor plasmatică, diferențele nu au atins pragul necesar pentru a deveni statistic semnificative, cu valori  $p=0.082$  pentru leucocite și  $p=0.068$  pentru neutrofile, iar numărul mediu de limfocite a fost nesemnificativ mai mare în lotul de lucru față de pacienții din lotul de control,  $p=0.75$ .

În contextul evaluării rolului integrității BHE în evoluția pacienților cu AVC ischemic acut, drept obiectiv de cercetare în actualul studiu, a fost stabilită determinarea nivelului plasmatic al MMP-2 și MMP-9 la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, cu și fără TH, pentru a evalua corelația acestora cu riscul de transformare hemoragică.

În literatura de specialitate sunt publicate numeroase studii asupra rolului MMP în prognosticul evoluției pacienților cu infarct cerebral, inclusiv un studiu efectuat în Republica Moldova de către Ciobanu N. et al. (2020), care au stabilit prezența unei corelații dintre valorile majorate ale MMP și evoluția pacienților cu AVC ischemic acut, inclusiv riscul pentru TH [32,53,221].

La pacienții din cohorta de cercetare din actualul studiu însă, nu au fost stabilite diferențe statistic semnificative dintre valorile MMP-2 ( $p=0.72$ ) și MMP-9 ( $p=0.37$ ) la pacienții din lotul cu TH versus cel de control. La analiza de regresie, doar MMP-9 s-a asociat cu un risc sporit de

TH, fără a atinge pragul de semnificație statistică (regresie univariată – OR=1.1, 95% CI: 0.8-1.6, p=0.45; regresie multivariată – OR=1.49, 95% CI: 0.87-2.62, p=0.15).

Atunci când am analizat legătura dintre metaloproteinazele matriceale și evoluția pacienților la externare, am observat o creștere a riscului evoluției nefavorabile pe fundal de valori majorate, atât ale MMP-2, cât și ale MMP-9 la internare cu OR=1.45, 95% CI: 0.78-2.96, p=0.28 (MMP-2) și OR=1.13, 95% CI: 0.63-2.13, p=0.67 (MMP-9), dar statistic ne semnificative, rezultate ce pot fi explicate inclusiv prin lotul relativ restrâns de pacienți analizați.

La 3 luni distanță după AVC, corelația s-a păstrat doar pentru MMP-9 (OR=1.1, 95% CI: 0.69-1.8, p=0.65), dar cu trecerea liniei lipsei de efect, fiind, prin urmare, statistic ne semnificativă.

Rezultate similare au fost publicate într-un studiu recent (Cui Y. et al., 2022), unde autorii au înregistrat valori mai mici ale MMP-2 care se asociau cu risc majorat de TH, similar datelor medii prezentate, după standardizare, la pacienții analizați de către noi, dar și lipsa unei corelații cu riscul pentru TH pentru MMP-9 [177]. Autorii explică rezultatele discordante privind MMP-9, prin rolul dinamic al acestei enzime, dar și creșterea exponențială a acesteia post-tromboliză, pe când în studiul lui Cui Y. et al. (2022), probele de sânge au fost preluate exclusiv pre-tratament trombolitic.

La analiza posibilei corelații dintre valorile MMP și subtipurile de TH, am obținut diferențe statistic semnificative în cazul MMP-2 pentru IH de tip 1 și 2, cu valori mai mari la pacienții cu IH de tip 2, p=0.04, similar datelor din literatura de specialitate [222], fără diferențe semnificative ale valorilor MMP-9 în dependență de subtipul de TH.

Rezultatele studiului nostru pot fi explicate și din prisma expresiei temporale a MMP-2 și MMP-9, or MMP-2 are o expresie mai acută, în primele ore după AVC, pe când valorile MMP-9 cresc în primele 48h, conform studiilor din literatură [47]. La pacienții analizați în actuala cercetarea, timpul mediu de prelevare a probelor de sânge venos pentru stabilirea nivelului plasmatic de MMP, a fost 21.9 h ± 51.6 min, fără diferențe semnificative între loturile analizate, de unde și posibilele discordanțe cu literatura de specialitate.

Iată de ce, am realizat suplimentar o analiză de corelație Pearson, utilizând rezultatele primare, nestandardizate, pentru fiecare tranșă în parte de pacienți, obținând, deși slabe ca semnificație, corelații pozitive în toate situațiile comparate.

## **Rolul predictiv al parametrilor studiați pentru dezvoltarea transformării hemoragice și a evoluției clinice nefavorabile**

Evoluția pacienților cu AVC ischemic prezintă un grad înalt de incertitudine, de unde și necesitatea unor instrumente clare și fezabile de prognostic, care ar putea servi drept suport în managementul acestor pacienți. Conform datelor de literatură, cele mai promițătoare rezultate în prognosticul evoluției post-stroke, inclusiv al TH, sunt date de scorul NIHSS, în diverse variații (la internare, la 24h, variația diferenței de scor de la zi la zi ș.a.) [223,224], date similare fiind obținute și în cadrul analizei efectuate în actuala cercetare. Astfel, scorul NIHSS, în mod separat, a demonstrat o valoare predictivă slabă, iar la utilizarea acestuia în combinație cu scorurile clinice SPAN-100, THRIVE și scorul imagistic ASPECTS, valoarea de predicție s-a majorat până la una rezonabilă, care poate fi utilizată drept instrument de prognostic al TH post-AVC ischemic.

Ulterior am calculat valoarea predictivă a scorului ASPECTS în combinație cu alți doi parametri care au prezentat corelație semnificativă la analiza de regresie multiplă (prezența fibrilației atriale în lista comorbidităților și aplicarea tratamentului specific de revascularizare cerebrale), obținând valori de predicție înaltă pentru dezvoltarea TH la pacienții cu infarct cerebral.

Analiza ROC privind valoarea predictivă a parametrilor analizați pentru TH, a permis generarea a 2 formule combinate de prognostic al probabilității acestei complicații la fiecare pacient, în mod personalizat, cât și determinarea valorii-limite care separă pacienții în categoriile cu risc majorat/reduc pentru TH post-stroke.

Privitor la predicția evoluției clinice nefavorabile pe durata spitalizării și la 3 luni distanță post-AVC (scor mRS  $\geq 2$ ), scorul NIHSS a prezentat valori de prognostic înalt și respectiv – rezonabil, similar datelor de literatură [202], ceea ce semnifică că poate fi utilizat drept instrument de prognostic al stării neurologice a pacienților la externare și la 3 luni după infarctul cerebral.

**Limitele cercetării** rezidă în următoarele: colectarea pacienților a fost efectuată în cadrul unui singur centru AVC, fiind necesară, pe viitor, includerea pacienților din mai multe centre de AVC din țară, situație care nu era posibilă la etapa de inițiere a studiului, dar ar putea fi aplicată la moment, când în teritoriu au fost organizate mai multe centre de management al pacienților cu AVC acut. În privința biomarkerilor de laborator, o limită importantă este măsurarea unică a MMP-2 și MMP-9 în primele 24h, pre- revascularizare cerebrală, nefiind posibilă măsurarea secvențială, repetată, pe parcursul spitalizării, ceea ce ar fi sporit gradul de sensibilitate/specificitate a acestora în prognosticul evoluției pacienților cu AVC ischemic acut, inclusiv riscul pentru TH.

## CONCLUZII GENERALE

1. La pacienții cu AVC acut, cercetați din punct de vedere clinic, biochimic și imagistic, au fost evidențiați următorii factori clinici de risc și de conduită terapeutică, asociați cu o rată sporită de transformare hemoragică: profilaxia antitrombotică primară insuficientă, fibrilația atrială, scorurile clinice NIHSS și THRIVE majorate la internare (peste media de 15 puncte și 5 puncte respectiv), tratamentul de revascularizare cerebrală (medicamentoasă și/sau chirurgicală), administrarea de anticoagulate orale și parenterale în primele 72h de tratament în staționar.
2. Investigațiile imagistice cerebrale la pacienții analizați, au relevat că scorul ASPECTS, calculat la internare, prezintă relație invers proporțională cu riscul pentru transformare hemoragică post-stroke (OR=0.77, p=0.003).
3. Studiul biochimic a stabilit că nivelele plasmatică ale MMP-9 (metaloproteinaza matricială 9), dar nu și ale MMP-2, determinate în primele 24h de la debutul simptomelor de AVC, corelează pozitiv cu riscul pentru transformare hemoragică.
4. La pacienții analizați, valorile medii ale INR sub 1,27 la internare corelează semnificativ, invers proporțional, cu riscul de transformare hemoragică post-infarct cerebral (OR=0.11, p=0.01). Parametrii biochimici de laborator: nivelul plasmatic de fibrinogen, INR, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, glucoză, leucocite, neutrofile, limfocite, trombocite nu corelează cu riscul de TH și evoluție clinică nefavorabilă la pacienți cu AVC acut.
5. În cohorta cercetată, scorul mRS și rata mortalității sunt semnificativ mai mari la pacienții cu TH la externare (p=0.038) și la 3 luni distanță (p<0.001) de la AVC, prezența fibrilației atriale în anamnezic și scorurile NIHSS, SPAN-100, THRIVE majorate la internare se asociază cu evoluție nefavorabilă, iar scorul ASPECTS mai mare la internare și terapia de revascularizare cerebrală determină o rată de dizabilitate și mortalitate mai mică la externare și 3 luni post-stroke.
6. Formula de predicție individuală a TH, elaborată pentru pacienții cu AVC ischemic acut, ce include drept variabile scorul ASPECTS la internare, prezența/lipsa fibrilației atriale și prezența/lipsa tratamentului de revascularizare cerebrală, sporește gradul valorii predictive până la 76.51% versus formula combinată, care integrează scorurile clinice (SPAN-100, THRIVE, NIHSS) și cel imagistic (ASPECTS), cu valoare predictivă de 72.58%.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a reduce incidența AVC ischemic acut și rata transformării hemoragice se recomandă profilaxia antiaritmică primară eficientă (menținerea ritmului sinusal) și tratamentul antitrombotic optimal la pacienții cu fibrilație atrială.
2. Este indicată calcularea în mod sistematic a scorului imagistic ASPECTS la toți pacienții cu AVC ischemic acut pentru evidențierea pacienților cu risc sporit pentru evoluție clinică nefavorabilă intraspitalicească și la 3 luni distanță, inclusiv pentru complicația prin TH post-AVC.
3. La pacienții cu AVC ischemic acut se recomandă calcularea în paralel a scorurilor NIHSS, SPAN-100, THRIVE pentru a crește sensibilitatea predicției TH, a evoluției nefavorabile pe durata spitalizării și la 3 luni post-stroke.
4. Pentru determinarea prognosticului pacienților cu infarct cerebral acut și stabilirea riscului sporit pentru TH este indicată aprecierea valorii plasmatice a biomarkerul integrității barierei hematoencefalice MMP-9, în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de AVC.
5. Se recomandă temporizarea inițierii precoce a terapiei anticoagulante orale post-AVC la pacienții cu infarct cerebral moderat (din ziua a 7-a), moderat-sever și sever, cu dimensiuni extinse ale leziunii ischemice pe imagistica cerebrală primară (din ziua a 14-a), dată fiind rata majorată a riscului pentru TH la acești pacienți.
6. Riscul majorat pentru TH nu trebuie să tergiverseze aplicarea tratamentului specific de revascularizare cerebrală la pacienții ce se încadrează în fereastra terapeutică, dată fiind corelația pozitivă cu recuperarea funcțională la externare și 3 luni distanță în loturile comparate.



## BIBLIOGRAFIE

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: A global response is needed. *Bull World Health Organ*. 2016;94(9):634A-635A.
2. Groppa S, Zota E, Bodiu A, Gasnas A, Manole EI, Ciobanu N, et al. Diagnosis and management of ischemic stroke: time is critical. *Mold Med J*. 2020;63(4):65–74.
3. Berezowski V, Fukuda AM, Cecchelli R, Badaut J. Endothelial cells and astrocytes: A concerto en duo in ischemic pathophysiology. *Int J Cell Biol*. 2012;2012.
4. Costru-Tasnic E, Plescan T, Gavriiliuc M, Manole E, Odainic O. Complicația prin transformare hemoragică a accidentului vascular cerebral ischemic: factori predictivi clinici, imagistici și de laborator (Revista literaturii). *Bul Acad Științe, Științe Medicale [Internet]*. 2015;2(47):50–9. Available from: <http://www.crri.acad.md/administrator/fisiere/editii/f35.pdf>
5. Groppa S, Zota E, Crivorucica I, Gavriiliuc M, Manole EI. Accidentul vascular cerebral. Protocol clinic national. 2020;
6. Bernic V, Ciobanu N, Groppa S. Accidentul Vascular cerebral: epidemiologie, factori de risc, prevenție. Popovschi V, editor. Chisinau: F.E.-P. „Tipografia Centrală”; 2020. 212 p.
7. Saver JL. Time is brain - Quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263–6.
8. Liu C, Xie J, Sun S, Li H, Li T, Jiang C, et al. Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Cell Mol Neurobiol [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00985-1>
9. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol Neurobiol [Internet]*. 2015;52(3):1572–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-014-8952-x>
10. Manole E, Lisnic V, Groppa S, Costru-Tasnic E, Filioglo A, Odainic O, et al. REGISTRUL RES-Q ÎN REPUBLICA MOLDOVA – PRIMELE REZULTATE NAȚIONALE ÎN CADRUL UNUI PROIECT INTERNAȚIONAL. *Bul Acad Științe, Științe Medicale*. 2017;
11. Tiu C, Terecoasă EO, Tuță S, Bălașa R, Simu M, Sabău M, et al. Quality of acute stroke care in Romania: Achievements and gaps between 2017 and 2022. *Eur Stroke J*. 2023;8(169):44–51.
12. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol [Internet]*. 2011;10(4):357–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70313-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70313-6)
13. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2008;79(10):1093–9. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2007.133371>
14. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, Humpich M, Kahles T, Goertler M, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke*. 2007;38(9):2491–5.
15. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies. *The Neurohospitalist [Internet]*. 2011;1(3):138–47. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1941875211408731>

16. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: The multicenter rt-PA acute stroke survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679–85.
17. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, Tatlisumak T, Paciaroni M, Caso V, et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: Analysis from VISTA. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1048–55.
18. Drago D, Manea MM, Dobri AM, Stoican IC, Enache II, Ghenu MI, Tuta S. Risk factors for the outcome after thrombolysis in acute ischemic stroke - the prominent role of kidney dysfunction: A retrospective cohort observational study. *Med (United States)*. 2023;102(43):E35688.
19. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):689–705.
20. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: Rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: Results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–56.
21. Honig A, Percy J, Sepehry AA, Gomez AG, Field TS, Benavente OR. Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: A Quantitative Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(5):1162.
22. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Rempel KS, Jauch EC. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: The Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009;40(1):77–85.
23. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40–5.
24. Lakhan SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2013;4 APR(April):1–15.
25. Derex L. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2005;76(1):70–5. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2004.038158>
26. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):106–14.
27. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Vasc Med*. 2021;2021.
28. Abbott N, Friedman A. Overview and introduction: the blood–brain barrier in health and disease. *Epilepsia [Internet]*. 2012;53(6):1–6. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2012.03696.x/full>
29. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain-barrier. *Nat Methods*. 2013;19(12):1584–96.
30. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic B V. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci [Internet]*. 2011;14(11):1398–405. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2946>

31. Machida T, Takata F, Matsumoto J, Takenoshita H, Kimura I, Yamauchi A, et al. Brain pericytes are the most thrombin-sensitive matrix metalloproteinase-9-releasing cell type constituting the blood-brain barrier in vitro. *Neurosci Lett [Internet]*. 2015;599:109–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.05.028>
32. Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, Crola Da Silva C, Buisson M, Amaz C, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Relationship With Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation in the Era of Thrombectomy. *Front Neurol*. 2020;11(June):1–7.
33. Iwamoto T, Kitano T, Oyama N, Yagita Y. Predicting hemorrhagic transformation after large vessel occlusion stroke in the era of mechanical thrombectomy. *PLoS One [Internet]*. 2021;16(8 August):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256170>
34. Gidday JM, Gasche YG, Copin JC, Shah AR, Perez RS, Shapiro SD, et al. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2005;289(2 58-2):558–68.
35. Salas-Perdomo A, Miró-Mur F, Urrea X, Justicia C, Gallizioli M, Zhao Y, et al. T cells prevent hemorrhagic transformation in ischemic stroke by P-selectin binding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(8):1761–71.
36. Luo H, Wei L, Lu L, Kang L, Cao Y, Yang X, et al. Transfusion of resting platelets reduces brain hemorrhage after intracerebral hemorrhage and tPA-induced hemorrhage after cerebral ischemia. *Front Neurosci*. 2019;13(APR):1–10.
37. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. *Neuron [Internet]*. 2010;67(2):181–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.07.002>
38. Zhao XJ, Larkin TM, Lauver MA, Ahmad S, Ducruet AF. Tissue plasminogen activator mediates deleterious complement cascade activation in stroke. *PLoS One*. 2017;12(7):1–15.
39. Park CH, Shin TK, Lee HY, Kim SJ, Lee WS. Matrix metalloproteinase inhibitors attenuate neuroinflammation following focal cerebral ischemia in mice. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2011;15(2):115–22.
40. Kurzepa J, Kurzepa J, Golab P, Czerska S, Bielewicz J. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2014;124(10):707–16.
41. Cui N, Hu M, Khalil RA, Mol P, Transl B, Author S. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases HHS Public Access Author manuscript. *Prog Mol Biol Transl Sci [Internet]*. 2017;147(617):1–73. Available from: <https://proxy.library.upenn.edu:2065/pmc/articles/PMC5430303/pdf/nihms856854.pdf>
42. Romi F, Helgeland G, Gilhus NE. Serum levels of matrix metalloproteinases: Implications in clinical neurology. *Eur Neurol*. 2012;67(2):121–8.
43. Costru-tasnic E, Gavriluc M, Manole E. The importance of matrix metalloproteinases in the prognosis of acute ischemic stroke patients. 2021;64(September):44–9.
44. Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for Blood Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation Following Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci [Internet]*. 2016;10(March):1–13. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fncel.2016.00056/abstract>
45. Suofu Y, Clark JF, Broderick JP, Kurosawa Y, Wagner KR, Lu A. Matrix

- metalloproteinase-2 or -9 deletions protect against hemorrhagic transformation during early stage of cerebral ischemia and reperfusion. *Neuroscience*. 2012;212:180–9.
46. Maestrini I, Ducroquet A, Moulin S, Leys D, Cordonnier C, Bordet R. Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia. *Rev Neurol (Paris) [Internet]*. 2016;172(3):198–219. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.02.003>
  47. Sarvari S, Moakedi F, Hone E, Simpkins JW, Ren X. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2020;35(6):851–68.
  48. Lenti M, Falcinelli E, Pompili M, Rango P De, Conti V, Guglielmini G, et al. Matrix metalloproteinase-2 of human carotid atherosclerotic plaques promotes platelet activation: Correlation with ischaemic events. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1089–101.
  49. Gołąb P, Boguszczyńska-Czubara A, Michał K, Kurzepa J. The rtPA increases MMP-9 activity in serum during ischaemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(5):309–14.
  50. Inzitari D, Giusti B, Nencini P, Gori AM, Nesi M, Palumbo V, et al. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death. *Stroke*. 2013;44(10):2901–3.
  51. Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2011;20(1):47–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008>
  52. Castellanos M, Sobrino T, Millán M, García M, Arenillas J, Nombela F, et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: A multicenter confirmatory study. *Stroke*. 2007;38(6):1855–9.
  53. Ciobanu N. Particularitățile patogenice ale accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu sindrom metabolic. Chisinau: C.Z.U.: [616.831-005/009.86]:616-008.9; 2020. 1–167 p.
  54. Sun F, Liu H, Fu HX, Li CB, Geng XJ, Zhang XX, et al. Predictive Factors of Hemorrhage After Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2020;11(November):1–6.
  55. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, Cohen G, Blackwell L, Murray GD, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: Outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke*. 2015;46(3):746–56.
  56. Pande SD, Win MM, Khine AA, Zaw EM, Manoharraj N, Lolong L, et al. Haemorrhagic transformation following ischaemic stroke: A retrospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9.
  57. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: Rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: Results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249–56.
  58. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, McMurray JJV, Lees KR, Alexandrov A V., et al. Associations of chronic heart failure with outcome in acute ischaemic stroke patients who received systemic thrombolysis: Analysis from VISTA. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):163–9.
  59. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, et al. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation. *Front Neurol*. 2021;12(May):1–15.

60. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic Blood Pressure Variability is Associated with Severe Hemorrhagic Transformation in the Early Stage After Thrombolysis. *Transl Stroke Res.* 2016;7(3):186–91.
61. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10174):877–88.
62. Costru-Tasnic E, Gavriiuc M, Odainic O, Manole E. Admission glycaemia, serum lipids levels, platelet count and risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015;39:245–245.
63. Tian, B., Tian, X., Shi, Z., Peng, W., Zhang, X., Yang, P., Li, Z., Zhang, X., Lou, M., Yin, C., Zhang, Y., Lu, J., Liu, J. & D-MI. Clinical and Imaging Indicators of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke After Endovascular Thrombectomy. *Stroke.* 2021;
64. Efremova D, Ciobanu N, Glavan D, Groppa S. Obesity as a risk factor for stroke in the population of the Republic of Moldova. *Mold Med Journal*64. 2021;64(Neuro Congress Issue):41.
65. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2014;45(10):2900–5.
66. Sung SF, Chen CH, Chen YW, Tseng MC, Shen HC, Lin HJ. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: Stroke territory as a potential pitfall. *J Neurol Sci [Internet].* 2013;335(1–2):96–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.036>
67. Dassan P, Keir G, Brown MM. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: A review of S100B. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(3):295–302.
68. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2013;369(1):11–9.
69. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379(3):215–25.
70. Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: A randomised controlled trial. *Lancet [Internet].* 2012;380(9843):731–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60949-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60949-0)
71. Mudd PD, James MA. Anticoagulation for atrial fibrillation: Should warfarin be temporarily stopped or continued after acute cardioembolic stroke? *Age Ageing.* 2010;39(6):670–3.
72. Marsh EB, Llinas RH, Hillis AE, Gottesman RF. Hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke and an indication for anticoagulation. *Eur J Neurol.* 2013;20(6):962–7.
73. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, Rincon F, Stillman J, Marshall RS, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2010;67(5):559–63.
74. Ma G, Pan Z, Kong L, Du G. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after

- tissue plasminogen activator thrombolysis: Potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers. *Int Immunopharmacol [Internet]*. 2021;90(August 2020):107216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107216>
75. Lu D, Liu Y, Mai H, Zang J, Shen L, Zhang Y, et al. Rosuvastatin reduces neuroinflammation in the hemorrhagic transformation after rt-PA treatment in a mouse model of experimental stroke. *Front Cell Neurosci*. 2018;12(August):1–13.
  76. Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: A systematic review. *J Stroke*. 2015;17(3):282–301.
  77. Guo Y, Guo X, Zhao K, Bao Q, Yang J, Yang M. Statin Use and Outcomes of Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12(September):1–11.
  78. Muscari A, Falcone R, Recinella G, Faccioli L, Forti P, Pastore Trossello M, et al. Prognostic significance of diabetes and stress hyperglycemia in acute stroke patients. *Diabetol Metab Syndr [Internet]*. 2022;14(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00896-9>
  79. Yuan C, Chen S, Ruan Y, Liu Y, Cheng H, Zeng Y, et al. The stress hyperglycemia ratio is associated with hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Clin Interv Aging*. 2021;16:431–42.
  80. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(4):326–35.
  81. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O’Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6(5):397–406.
  82. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1).
  83. Akhtar N, Singh R, Kamran S, Babu B, Sivasankaran S, Joseph S, et al. Diabetes: Chronic Metformin Treatment and Outcome Following Acute Stroke. *Front Neurol*. 2022;13(April):1–11.
  84. Westphal LP, Widmer R, Held U, Steigmiller K, Hametner C, Ringleb P, et al. Association of prestroke metformin use, stroke severity, and thrombolysis outcome. *Neurology*. 2020;95(4):E362–73.
  85. Ingrid L, Von Euler M, Sunnerhagen KS. Association of prestroke medicine use and health outcomes after ischaemic stroke in Sweden: A registry-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(3).
  86. Eizenberg Y, Grossman E, Tanne D, Koton S. Pre admission treatment with Beta-blockers in hypertensive patients with acute stroke and 3-month outcome—Data from a national stroke registry. *J Clin Hypertens*. 2018;20(3):568–72.
  87. Woodhouse LJ, Manning L, Potter JF, Berge E, Sprigg N, Wardlaw J, et al. Continuing or Temporarily Stopping Prestroke Antihypertensive Medication in Acute Stroke: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Hypertension*. 2017;69(5):933–41.
  88. Koton S, Tanne D, Grossman E. Prestroke treatment with beta-blockers for hypertension is not associated with severity and poor outcome in patients with ischemic stroke: Data from a national stroke registry. *J Hypertens*. 2016;35(4):870–6.

89. Balla HZ, Cao Y, Ström JO. Effect of beta-blockers on stroke outcome: A meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2021;13:225–36.
90. Sundbøll J, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Christiansen CF, Pedersen L, Bøtker HE, et al. Impact of preadmission treatment with calcium channel blockers or beta blockers on short-term mortality after stroke: A nationwide cohort study. *BMC Neurol*. 2015;15(1).
91. Maïer B, Gory B, Lapergue B, Sibon I, Richard S, Kyheng M, et al. Effect of Baseline Antihypertensive Treatments on Stroke Severity and Outcomes in the BP TARGET Trial. *Stroke*. 2022;53(6):1837–46.
92. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA stroke study. *Stroke*. 2005;36(10):2110–5.
93. Dzialowski I, Pexman JHW, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: Prognosis by hemorrhage type in the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study registry. *Stroke*. 2007;38(1):75–9.
94. Zou M, Churilov L, He A, Campbell B, Davis SM, Yan B. Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke. *J Clin Neurosci [Internet]*. 2013;20(7):984–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.10.013>
95. Huisa BN, Neil WP, Schrader R, Maya M, Pereira B, Bruce NT, et al. Clinical use of computed tomographic perfusion for the diagnosis and prediction of lesion growth in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2014;23(1):114–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.020>
96. Copen WA, Morais LT, Wu O, Schwamm LH, Schaefer PW, González RG, et al. In acute stroke, can CT perfusion-derived cerebral blood volume maps substitute for diffusion-weighted imaging in identifying the ischemic core? *PLoS One*. 2015;10(7):1–16.
97. Danala G, Ray B, Desai M, Heidari M, Mirniaharikandehei S, Maryada SKR, et al. Developing new quantitative CT image markers to predict prognosis of acute ischemic stroke patients. *J Xray Sci Technol*. 2022;30(3):459–75.
98. Abdelkhaleq R, Kim Y, Khose S, Kan P, Salazar-Marioni S, Giancardo L, et al. Automated Prediction Of Final Infarct Volume In Patients With Large-vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *Neurosurg Focus*. 2021;51(1):1–5.
99. Becks MJ, Manniesing R, Vister J, Pegge SAH, Steens SCA, van Dijk EJ, et al. Brain CT perfusion improves intracranial vessel occlusion detection on CT angiography. *J Neuroradiol [Internet]*. 2019;46(2):124–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2018.03.003>
100. Pleșcan T. Diagnosticul și prognozarea precoce a evoluției accidentului vascular cerebral ischemic acut. Chisinau: CZU: 616.831-005.1/4-073.756.8-037(043.2); 2022. 1–206 p.
101. Yan S, Jin X, Zhang X, Zhang S, Liebeskind DS, Lou M. Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2015;1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25632155>
102. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2013;84(3):277–80.

Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp-2012-303379>

103. Meurer WJ, Scott PA, Caveney AF, Jennifer J, Frederiksen SM, Sandretto A, et al. NIH Public Access. 2011;5(April 2007):163–6.
104. Kim BJ, Lee SH, Ryu WS, Kang BS, Kim CK, Yoon BW. Low level of low-density lipoprotein cholesterol increases hemorrhagic transformation in large artery atherothrombosis but not in cardioembolism. *Stroke*. 2009;40(5):1627–32.
105. Wang C, Zhang Q, Ji M, Mang J, Xu Z. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):1–9.
106. Li G, Hao Y, Wang C, Wang S, Xiong Y, Zhao X. Association Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio/Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and In-Hospital Clinical Outcomes in Ischemic Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis. *J Inflamm Res*. 2022;15(September):5567–78.
107. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Quintana M, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35(9):2123–7.
108. Zhong C, Wang A, Wang J. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke. 2017;1–9.
109. Wang L, Wei C, Deng L, Wang Z, Song M, Xiong Y, et al. The Accuracy of Serum Matrix Metalloproteinase-9 for Predicting Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2018;27(6):1653–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.023>
110. Wang L, Deng L, Yuan R, Liu J, Li Y, Liu M. Association of Matrix Metalloproteinase 9 and Cellular Fibronectin and Outcome in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11(November):1–11.
111. Wu Y, Chen H, Liu X, Cai X, Kong Y, Wang H, et al. A new nomogram for individualized prediction of the probability of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients. *BMC Neurol*. 2020;20(1):1–9.
112. Jickling GC, Liu D, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Lu A, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab [Internet]*. 2014;34(2):185–99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3915212&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
113. Wysocka A, Szczygielski J, Kopańska M, Oertel JM, Głowniak A. Matrix Metalloproteinases in Cardioembolic Stroke: From Background to Complications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4).
114. Castellanos M, Leira R, Serena J, Blanco M, Pedraza S, Castillo J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1671–6.
115. García-Yébenes I, Sobrado M, Moraga A, Zarruk JG, Romera VG, Pradillo JM, et al. Iron overload, measured as serum ferritin, increases brain damage induced by focal ischemia and early reperfusion. *Neurochem Int*. 2012;61(8):1364–9.
116. R. K. Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke. *Expert Rev Neurother [Internet]*. 2006;6(9):1349–62. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44580>



957%5Cnhttp://www.future-  
drugs.com/doi/pdf/10.1586/14737175.6.9.1349%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1586/14737175.  
6.9.1349%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14737175

117. Kazmierski R, Michalak S, Wencel-Warot A, Nowinski WL. Serum tight-junction proteins predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. *Neurology*. 2012;79(16):1677–85.
118. Strbian D, Michel P, Seiffge DJ, Saver JL, Numminen H, Meretoja A, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: Comparison of prediction scores. *Stroke*. 2014;45(3):752–8.
119. Van Hooff R-J, Nieboer K, De Smedt A, Moens M, De Deyn PP, De Keyser J, et al. Validation assessment of risk tools to predict outcome after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg [Internet]*. 2014;125:189–93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846714003163>
120. Sung SF, Chen SCC, Lin HJ, Chen YW, Tseng MC, Chen CH. Comparison of risk-scoring systems in predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2013;44(6):1561–6.
121. Flint AC, Kamel H, Rao VA, Cullen SP, Faigeles BS, Smith WS. Validation of the Total Health Risks In Vascular Events (THRIVE) score for outcome prediction in endovascular stroke treatment. *Int J Stroke*. 2014;9(1):32–9.
122. Kamel H, Patel N, Rao VA, Cullen SP, Faigeles BS, Smith WS, et al. The totaled health risks in vascular events (THRIVE) score predicts ischemic stroke outcomes independent of thrombolytic therapy in the NINDS tPA Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2013;22(7):1111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.017>
123. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marle JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–70.
124. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke*. 1994;25(11):2220–6.
125. Marler JR. Tissue plasminogen for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24).
126. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126–31.
127. Rundek T, Mast H, Hartmann A, Boden-Albala B, Lennihan L, Lin IF, et al. Predictors of resource use after acute hospitalization: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 2000;55(8):1180–7.
128. Yoo AJ, Barak ER, Copen WA, Kamalian S, Gharai LR, Pervez MA, et al. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transmit time lesion volumes with national institutes of health stroke scale score improves the prediction of acute stroke outcome. *Stroke*. 2010;41(8):1728–35.
129. Group TN t-PSS. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1997;28(11):2109–18.
130. Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, Caragine LP, Yang M, Slivka AP. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: The role of pial collateral formation. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):165–70.
131. Liu M, Pan Y, Zhou L, Wang Y. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial

- hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017;12(9):1–10.
132. Andrade JBC, Mohr JP, Lima FO, de Carvalho JFF, Barros LCM, Nepomuceno CR, et al. The Role of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Upon Clinical Complications and Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):1–7.
  133. Zhang K, Luan J, Li C, Chen M. Nomogram to predict hemorrhagic transformation for acute ischemic stroke in Western China: a retrospective analysis. *BMC Neurol [Internet]*. 2022;22(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02678-2>
  134. Elsaid AF, Fahmi RM, Shehta N, Ramadan BM. Machine learning approach for hemorrhagic transformation prediction: Capturing predictors' interaction. *Front Neurol*. 2022;13.
  135. Chang X, Zhang X, Zhang G. Different Scores Predict the Value of Hemorrhagic Transformation after Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2021;2021:1–7.
  136. Xu Y, Li X, Wu D, Zhang Z, Jiang A. Machine Learning-Based Model for Prediction of Hemorrhage Transformation in Acute Ischemic Stroke After Alteplase. *Front Neurol*. 2022;13(June):1–10.
  137. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology*. 2013;80(1):21–8.
  138. de Andrade JBC, Mohr JP, Ahmad M, Lima FO, Barros LCM, Silva GS. Accuracy of predictive scores of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(5):455–61.
  139. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: The totaled health risks in vascular events score. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(7):1192–6.
  140. Flint AC, Faigeles BS, Cullen SP, Kamel H, Rao VA, Gupta R, et al. Thrive score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in vista. *Stroke*. 2013;44(12):3365–9.
  141. Flint AC, Gupta R, Smith WS, Kamel H, Faigeles BS, Cullen SP, et al. The THRIVE score predicts symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous tPA administration in SITS-MOST. *Int J Stroke*. 2014;9(6):705–10.
  142. Flint AC, Rao VA, Chan SL, Cullen SP, Faigeles BS, Smith WS, et al. Improved ischemic stroke outcome prediction using model estimation of outcome probability: The THRIVE-c calculation. *Int J Stroke*. 2015;10(6):815–21.
  143. Flint AC, Chan SL, Edwards NJ, Rao VA, Klingman JG, Nguyen-Huynh MN, et al. Outcome prediction in large vessel occlusion ischemic stroke with or without endovascular stroke treatment: THRIVE-EVT. *Int J Stroke*. 2022;18(X).
  144. Zhu Y, Wu M, Wang H, Zheng Y, Zhang S, Wang X, et al. Daily blood pressure variability in relation to neurological functional outcomes after acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2023;13.
  145. Hosmer DWJ, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the Fit of the Model. In: *Applied Logistic Regression*. 2013. p. 153–225.
  146. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. Optimal Cut-point and Its Corresponding Youden Index to Discriminate Individuals Using Pooled Blood Samples. 2005;16(1):73–81.
  147. Kim TJ, Park HK, Kim JM, Lee JS, Park SH, Jeong HB, et al. Blood pressure variability

- and hemorrhagic transformation in patients with successful recanalization after endovascular recanalization therapy: A retrospective observational study. *Ann Neurol*. 2019;85(4):574–81.
148. Liu H, Hu W, Zhang F, Gu W, Hong J, Chen J, et al. Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis in patients with wake-up stroke. *Med*. 2022;101(7).
  149. Tian B, Tian X, Shi Z, Peng W, Zhang X, Yang P, et al. Clinical and Imaging Indicators of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke after Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2022;53(5):1674–81.
  150. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
  151. Larrue V, Von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32(2):438–41.
  152. Kranendonk KR Van, Treurniet KM, Boers AMM, Berkhemer OA, Berg LA Van Den, Chalos V, et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5):464–8.
  153. Fekete KE, Héja M, Márton S, Tóth J, Harman A, Horváth L, et al. Predictors and long-term outcome of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke—A prospective single-center study. *Front Neurol*. 2023;14.
  154. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: A review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):1–10.
  155. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):106–14.
  156. Nisar T, Hanumanthu R, Khandelwal P. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis: Predictive Factors and Validation of Prediction Models. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(11):1–8.
  157. Lei YS, Li H, Lei JY, Li SX, Li D. Effect of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with cerebral microbleeds and analysis of risk factors for hemorrhagic transformation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(3):779–86.
  158. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke : Mechanisms and Management. *Front Neurol*. 2021;12(November):1–12.
  159. Sun J, Lam C, Christie L, Blair C, Li X, Werdiger F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14.
  160. Guo Y, Yang Y, Zhou M, He L. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(4):203–8.
  161. Lee SH, Hong KS, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, Kim YD, et al. Prediction of hemorrhagic transformation in patients with mild atrial fibrillation-associated stroke treated with early anticoagulation: post hoc analysis of the Triple AXEL Trial. *Clin Neurol Neurosurg*

- [Internet]. 2018;174(September):156–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.08.026>
162. Wen L, Zhang S, Wan K, Zhang H, Zhang X, Omboni S. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2020;99(7).
  163. Ge WQ, Chen J, Pan H, Chen F, Zhou CY. Analysis of Risk Factors Increased Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2018;27(12):3587–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.028>
  164. Dang H, Ge WQ, Zhou CF, Zhou CY. The Correlation between Atrial Fibrillation and Prognosis and Hemorrhagic Transformation. *Eur Neurol*. 2020;82(1–3):9–14.
  165. Aljundi ZE, Miyajan EO, Alharbi HA, Sindi RH, Aldhahwani RM, Bajaber ZN, et al. Incidence, risk factors, clinical presentation, and outcomes of hemorrhagic transformation in patients with ischemic stroke admitted to a tertiary hospital in kingdom of saudi arabia. *Neurosciences*. 2020;25(5):345–59.
  166. Jiao Y, Li G, Xing Y, Liu X. In fl uencing factors of hemorrhagic transformation in non-thrombolysis patients with cerebral infarction. *Clin Neurol Neurosurg [Internet]*. 2019;181(February):68–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.018>
  167. Jensen M, Schlemm E, Cheng B, Lettow I, Quandt F, Boutitie F, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in the WAKE-UP Trial. *Front Neurol*. 2020;11(August):1–8.
  168. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021;41(4):348–64.
  169. Brown C, Terrell K, Goodwin R, Nathaniel T. Stroke Severity in Ischemic Stroke Patients with a History of Diastolic Blood Pressure Treated in a Telestroke Network. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10).
  170. Fleming T, Blum B, Averkamp B, Sullivan J, Nathaniel T. Effect of antihypertensive medications on thrombolysis therapy and outcomes in acute ischemic stroke patients. *J Clin Hypertens*. 2019;21(2):271–9.
  171. Cho H, Kim T, Koo J, Kim Y-D, Na S, Choi YH, et al. Untreated hypertension and prognosis paradox in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2023;Feb 9.(Epub ahead of print.).
  172. Jian Y, Wang H, Zhao L, Li T, Zhang L, Xang W, et al. Metformin treatment and acute ischemic stroke outcomes in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Neurol Sci*. 2023;44(3):989–97.
  173. Mowla A, Shah H, Lail NS, Vaughn CB, Shirani P, Sawyer RN. Statins Use and Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients after Systemic Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(5):503–8.
  174. Lee SH, Jang MU, Kim Y, Park SY, Kim C, Kim YJ, et al. Impact of prior statin use on reperfusion rate and stroke outcomes in patients receiving endovascular treatment. *J Clin Med*. 2021;10(21).
  175. Yang N, Lin M, Wang BG, Zeng WY, He YF, Peng HY, et al. Low level of low-density lipoprotein cholesterol is related with increased hemorrhagic transformation after acute ischemic cerebral infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):673–8.

176. Lin SF, Chao AC, Hu HH, Lin RT, Chen CH, Chan L, et al. Low cholesterol levels increase symptomatic intracranial hemorrhage rates after intravenous thrombolysis: A multicenter cohort validation study. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(6):513–27.
177. Hong CT, Chiu WT, Chi NF, Lai LY, Hu CJ, Hu HH, et al. Low-density lipoprotein level on admission is not associated with postintravenous thrombolysis intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke. *J Investig Med*. 2019;67(3):659–62.
178. Deng QW, Liu YK, Zhang YQ, Chen XL, Jiang T, Hou JK, et al. Low triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts hemorrhagic transformation in large atherosclerotic infarction of acute ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(5):1589–601.
179. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, Ahmed N, Strbian D, Palaiodimou L, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis. *Neurology*. 2020;94(7):e657–66.
180. Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 19 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):1–14.
181. Frey BM, Boutitie F, Cheng B, Cho TH, Ebinger M, Endres M, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis in stroke patients on prior antiplatelet therapy in the WAKE-UP trial. *Neurol Res Pract*. 2020;2(1).
182. Meinel TR, Kniepert JU, Seiffge DJ, Gralla J, Jung S, Auer E, et al. Endovascular stroke treatment and risk of intracranial hemorrhage in anticoagulated patients. *Stroke*. 2020;892–8.
183. Ramos-Araque ME, Chavarría-Miranda A, Gómez-Vicente B, López-Cancio Martínez E, Castañón Apilánez M, Castellanos M, et al. Oral Anticoagulation and Risk of Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Stroke Patients Treated With Mechanical Thrombectomy: Data From the Nordictus Registry. *Front Neurol*. 2020;11(November):1–7.
184. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, Sadighi A, Mowla A, Wang M, et al. Safety of Intravenous Thrombolysis among Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;533–41.
185. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, Scheitz JF, Ringleb P, Goganau I, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2023;80(3):233.
186. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, Nedeltchev K, Kahles T, Bonati L, et al. Prior Anticoagulation in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol*. 2021;89(1):42–53.
187. Liu J, Wang Y, Li J, Zhang S, Wu Q, Wei C, et al. Treatment and Outcomes of Thrombolysis Related Hemorrhagic Transformation: A Multi-Center Study in China. *Front Aging Neurosci*. 2022;14(April):1–8.
188. Teekaput C, Thiankhaw K, Tanprawate S, Teekaput K, Chai-Adisaksopha C. Outcomes of asymptomatic recombinant tissue plasminogen activator associated intracranial hemorrhage. *PLoS One [Internet]*. 2022;17(8 August):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0272257>
189. Kamal H, Mehta BK, Ahmed MK, Kavak KS, Zha A, Lail NS, et al. Laboratory factors associated with symptomatic hemorrhagic conversion of acute stroke after systemic thrombolysis. *J Neurol Sci [Internet]*. 2021;420(October 2020):117265. Available from:

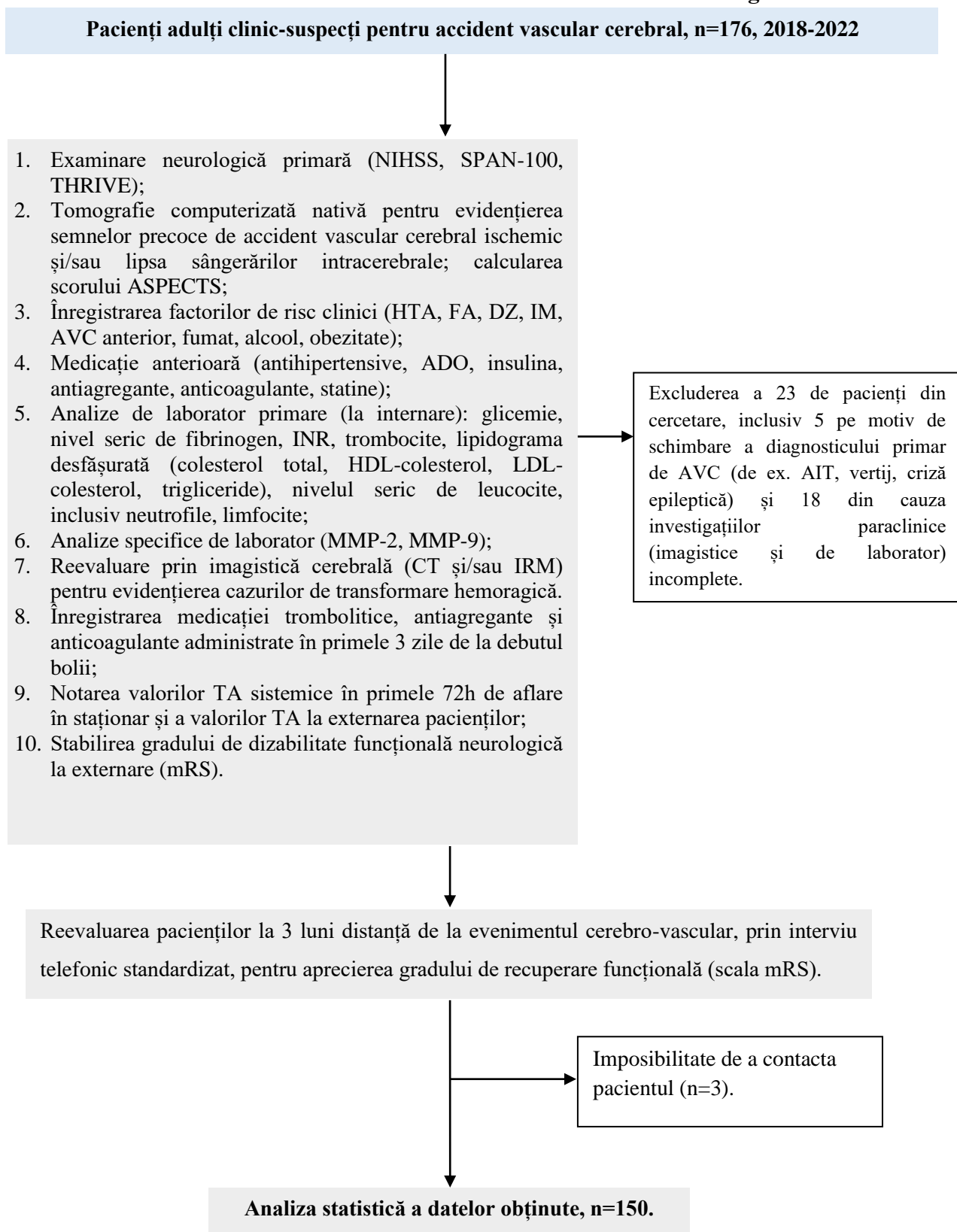
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117265>

190. Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, Zimmer C, Gersing AS, Wunderlich S, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovasc Dis*. 2017;43(5–6):294–304.
191. Wang X, Ye Z, Busse JW, Hill MD, Smith EE, Guyatt GH, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion : a systematic review and meta- - analysis of randomized trials. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;Dec(7(6)):510–7.
192. Lin C-H, Saver JL, Ovbiagele B, Huang W-Y, Lee M. Endovascular thrombectomy without versus with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke : a analysis of randomized clinical trials. *J Neurointerv Surg*. 2022;Mar 14(3):227–32.
193. Malky IEL, Abdelhafiz M, Abdelkhalek HM. Intravenous thrombolysis before thrombectomy in acute ischemic stroke : a dual centre retrospective cohort study. *Sci Rep [Internet]*. 2022;(0123456789):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25696-z>
194. Kimura T, Tucker A, Nakagaki A, Sugimura T, Fukuda S, Katsuno M, et al. Anticoagulation Protocol for Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke Associated with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2021;30(8):105893. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105893>
195. Osteraas ND, Sagalovich M, Glover JJ, Dafer RM. Timing of Anticoagulation after Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Assessment of Provider Practices. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(10):1–6.
196. Smythe MA, Parker D, Garwood CL, Cuker A, Messé SR. Timing of Initiation of Oral Anticoagulation after Acute Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):55–71.
197. Leung LY, Albright KC, Boehme AK, Tarsia J, Shah KR, Siegler JE, et al. Short-term bleeding events observed with clopidogrel loading in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2013;22(7):1184–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.001>
198. Tillman H, Johnston SC, Farrant M, Barsan W, Elm JJ, Kim AS, et al. Risk for Major Hemorrhages in Patients Receiving Clopidogrel and Aspirin Compared with Aspirin Alone after Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the POINT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):774–82.
199. Kimpton J, Khong T. Intensive antiplatelet therapy with three agents does not reduce risk of another stroke. *Drug Ther Bull*. 2020;58(1):6–7.
200. Guo Y, Yang Y, Zhou M, He L. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator : a systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;May 26(3(4)):203–8.
201. Yang C, Zhang J, Liu C, Xing Y. Comparison of the risk factors of hemorrhagic transformation between large artery atherosclerosis stroke and cardioembolism after intravenous thrombolysis. *Clin Neurol Neurosurg [Internet]*. 2020;196(3):106032. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106032>
202. Matsumoto K, Nohara Y, Soejima H. Stroke Prognostic Scores and Data-Driven Prediction of Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(5):1477–

203. Grifoni E, Bini C, Signorini I, Cosentino E, Micheletti I, Dei A, et al. Predictive Factors for Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke in the REAL-World Clinical Practice. *Neurologist*. 2022;22(Epub ahead of print.).
204. Kang Z, Wu L, Sun D, Zhou G, Wu X, Qiu H, et al. Proximal hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of asymptomatic hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy: a multicenter retrospective study. *J Neurol [Internet]*. 2023;270(3):1587–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11500-5>
205. Xu X, Wang D, Wang F, Norton C, Liu X, Selim M. The Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Chinese Versus North Americans: A Comparative Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2018;27(9):2381–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.027>
206. Ko Y, Park JH, Yang MH, Ko SB, Han MK, Oh CW, et al. The significance of blood pressure variability for the development of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(11):2512–8.
207. Chen X, Liu H, Ye H, Bian Z, Peng Y. Systolic blood pressure trajectories after acute ischemic strokes and clinical outcomes: A systematic review. *J Clin Hypertens*. 2022;24(8):963–70.
208. Ji N, Meng P, Liu N, Xu B, Zhang G, Zhou X, et al. A Reasonable Blood Pressure Level for Good Clinical Outcome After the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J Clin Hypertens*. 2016;18(6):536–42.
209. Xie G, Li T, Ren Y, Wang D, Tang W, Li J, et al. Radiomics-based infarct features on CT predict hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Front Neurosci*. 2022;16(September):1–11.
210. Zhai H, Liu Z, Wu S, Cao Z, Xu Y, Lv Y. Predictive value of magnetic resonance imaging-based texture analysis for hemorrhage transformation in large cerebral infarction. *Front Neurosci*. 2022;16(July):1–11.
211. Cao YZ, Zhao LB, Jia ZY, Liu QH, Xu XQ, Shi H Bin, et al. Cerebral blood volume Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score predicts intracranial hemorrhage after thrombectomy in patients with acute ischemic stroke in an extended time window. *Acta radiol*. 2022;63(3):393–400.
212. Raychev R, Saver JL, Jahan R, Nogueira RG, Goyal M, Pereira VM, et al. The impact of general anesthesia, baseline ASPECTS, time to treatment, and IV tPA on intracranial hemorrhage after neurothrombectomy: Pooled analysis of the SWIFT PRIME, SWIFT, and STAR trials. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(1):2–6.
213. Lin C, Pan H, Qiao Y, Huang P, Su J, Liu J. Fibrinogen Level Combined With Platelet Count for Predicting Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Mechanical Thrombectomy. *Front Neurol*. 2021;12(August):1–9.
214. Cheng HR, Chen Y Bin, Zeng YY, Ruan YT, Yuan CX, Cheng QQ, et al. Hemostasis functions are associated with hemorrhagic transformation in non-atrial fibrillation patients: a case-control study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):1–10.
215. Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, Hashikawa K, Takahashi T, Matsumoto M, et al. Relationship between infarct volume and prothrombin time-international normalized ratio in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2017;81(3):391–6.
216. Laredo C, Renú A, Llull L, Tudela R, López-Rueda A, Urra X, et al. Elevated glucose is associated with hemorrhagic transformation after mechanical thrombectomy in acute

- ischemic stroke patients with severe pretreatment hypoperfusion. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67448-x>
217. Chen L, Chen N, Lin Y, Ren H, Huang Q, Jiang X, et al. Glucose to Platelet Ratio: A Potential Predictor of Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Brain Sci*. 2022;12(9):1–11.
  218. Chen LZ, Luan XQ, Wu SZ, Xia HW, Lin YS, Zhan LQ, et al. Optimal time point for neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict stroke-associated pneumonia. *Neurol Sci [Internet]*. 2023;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06654-7>
  219. Chen S, Cheng J, Ye Q, Ye Z, Zhang Y, Liu Y, et al. Day 1 neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts stroke outcome after intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. *Front Neurol*. 2022;13.
  220. Wu B, Liu F, Sun G, Wang S. Prognostic role of dynamic neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke after reperfusion therapy: A meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14(1).
  221. Krishnamoorthy S, Singh G, Jose K J, Soman B, Foerch C, Kimberly WT, et al. Biomarkers in the Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(2):235–47.
  222. Llombart V, Garcia-Berrocoso T, Bustamante A, Fernandez-Cadenas I, Montaner J. Cardioembolic Stroke Diagnosis Using Blood Biomarkers. *Curr Cardiol Rev [Internet]*. 2014;9(4):340–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24527683><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3941099><http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-403X&volume=9&issue=4&spage=340>
  223. Meyer L, Broocks G, Bechstein M, Flottmann F, Leischner H, Brekenfeld C, et al. Early clinical surrogates for outcome prediction after stroke thrombectomy in daily clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1055–9.
  224. Chen J, Liu S, Wu M, Dai L, Wang J, Xie W, et al. Twenty-four-hour National Institute of Health Stroke Scale predicts short- and long-term outcomes of basilar artery occlusion after endovascular treatment. 2022;92(October):1–9.





**Notă:** NIHSS – eng. National Institute of Health Stroke Scale, SPAN-100- eng. stroke prognostication using age and NIHSS, THRIVE – eng. Total Health Risks in Vascular Events, ASPECTS - eng. Alberta Stroke Program Early CT score, HTA – hipertensiune arterială, FA – fibrilație atrială, DZ – diabet zaharat, IM – infarct miocardic, AVC – accident vascular cerebral, ADO – antidiabetice orale, INR - eng. International Normalised Ratio, LDL - eng. Low Density Lipoproteins, MMP-2 - metaloproteinaza matricială 2, MMP-9 - metaloproteinaza matricială, CT – eng. Computed Tomography, IRM – imagistică prin rezonanță magnetică, TA – tensiune arterială, scala mRS – eng. modified Rankin Scale.

**Anexa 2. Analiza corelației dintre tipul etiologic al infarctului cerebral și riscul pentru transformare hemoragică**

- Nivelul de referință 1 (comparat cu AVC ischemic aterotrombotic – tip 1)

Model Coeficienți - Grup							Interval de încredere 95%	
Parametrul prezis	Estimația	ES	Z	p	OR	Inferior	Superior	
<b>Constanta</b>	-1.050	0.311	-3.3807	< .001	0.350	0.190	0.643	
<b>Tipul de AVC</b>								
<b>2 – 1</b>	0.891	0.400	2.2246	0.026	2.437	1.112	5.342	
<b>3 – 1</b>	-15.516	906.943	-0.0171	0.986	1.83e-7	0.000	Inf	
<b>4 – 1</b>	0.598	0.575	1.0404	0.298	1.818	0.590	5.607	
<b>5 – 1</b>	1.561	0.794	1.9666	0.049	4.762	1.005	22.557	
Notă. Estimația reprezintă probabilitatea logaritmică (eng. <i>log odds</i> ) dintre „Grupul = 1” vs „Grupul = 0”; ES – eroare standard; OR – eng. <i>odds ratio</i> ; Inf – infinit.								

- Nivelul de referință 2 (comparat cu AVC ischemic cardioembolic – tip 2)

Model Coeficienți - Grup							Interval de încredere 95%	
Parametrul prezis	Estimația	ES	Z	p	OR	Inferior	Superior	
<b>Constanta</b>	-0.159	0.253	-0.6293	0.529	0.853	0.520	1.400	
<b>Tipul de AVC</b>								
<b>1 – 2</b>	-0.891	0.400	-2.2246	0.026	0.410	0.187	0.899	
<b>3 – 2</b>	-16.407	906.943	-0.0181	0.986	7.49e-8	0.000	Inf	
<b>4 – 2</b>	-0.293	0.546	-0.5369	0.591	0.746	0.256	2.174	
<b>5 – 2</b>	0.670	0.773	0.8668	0.386	1.954	0.430	8.887	
Notă. Estimația reprezintă probabilitatea logaritmică (eng. <i>log odds</i> ) dintre „Grupul = 1” vs „Grupul = 0”; ES – eroare standard; OR – eng. <i>odds ratio</i> ; Inf – infinit.								

- Nivelul de referință 3 (comparat cu AVC ischemic lacunar – tip 3)

Model Coeficienți - Grup							
						Interval de încredere 95%	
Parametrul prezis	Estimația	ES	Z	p	OR	Inferior	Superior
Constanta	-16.6	907	-0.0183	0.985	6.39e-8	0.00	Inf
<b>Tipul de AVC</b>							
1 – 3	15.5	907	0.0171	0.986	5.48e+6	0.00	Inf
2 – 3	16.4	907	0.0181	0.986	1.33e+7	0.00	Inf
4 – 3	16.1	907	0.0178	0.986	9.96e+6	0.00	Inf
5 – 3	17.1	907	0.0188	0.985	2.61e+7	0.00	Inf

Notă. Estimația reprezintă probabilitatea logaritmică (eng. *log odds*) dintre „Grupul = 1” vs „Grupul = 0”;  
ES – eroare standard; OR – eng. *odds ratio*; Inf – infinit.

- Nivelul de referință 4 (comparat cu AVC ischemic de altă etiologie determinată – tip 4)

Model Coeficienți - Grup							
						Interval de încredere 95%	
Parametrul prezis	Estimația	ES	Z	p	OR	Inferior	Superior
Constanta	-0.452	0.483	-0.9348	0.350	0.636	0.247	1.64
<b>Tipul de AVC</b>							
1 – 4	-0.598	0.575	-1.0404	0.298	0.550	0.178	1.70
2 – 4	0.293	0.546	0.5369	0.591	1.340	0.460	3.90
3 – 4	-16.114	906.943	-0.0178	0.986	1.00e-7	0.000	Inf
5 – 4	0.963	0.876	1.0993	0.272	2.619	0.471	14.58

Notă. Estimația reprezintă probabilitatea logaritmică (eng. *log odds*) dintre „Grupul = 1” vs „Grupul = 0”;  
ES – eroare standard; OR – eng. *odds ratio*; Inf – infinit.

- Nivelul de referință 5 (comparat cu AVC ischemic criptogen – tip 5)

Model Coeficienți - Grup							
						Interval de încredere 95%	
Parametrul prezis	Estimația	ES	Z	p	OR	Inferior	Superior
Constanta	0.511	0.730	0.6995	0.484	1.667	0.3983	6.974
Tipul de AVC							
1 – 5	-1.561	0.794	-1.9666	0.049	0.210	0.0443	0.995
2 – 5	-0.670	0.773	-0.8668	0.386	0.512	0.1125	2.327
3 – 5	-17.077	906.943	-0.0188	0.985	3.83e-8	0.0000	Inf
4 – 5	-0.963	0.876	-1.0993	0.272	0.382	0.0686	2.125
Notă. Estimația reprezintă probabilitatea logaritmică (eng. <i>log odds</i> ) dintre „Grupul = 1” vs „Grupul = 0”; ES – eroare standard; OR – eng. <i>odds ratio</i> ; Inf – infinit.							

**Notă:**

1. TH este semnificativ mai frecventă la pacienții cu AVC de tip 2 (cardioembolic) comparativ cu tipul 1 (aterotrombotic) ( $P = 0.026$ ).
2. TH este semnificativ mai frecventă la pacienții cu AVC de tip 5 (criptogen) comparativ cu tipul 1 (aterotrombotic) ( $P = 0.049$ ).
3. Metoda de analiză aplicată – regresie logistică simplă.

**Anexa 3. Analiza ponderii factorilor de risc pentru accident vascular cerebral  
la pacienții studiați**

<b>Parametrul analizat</b>	<b>Lot general, N = 150<sup>1</sup></b>	<b>Lot A, N = 55</b>	<b>Lot B, N = 95</b>	<b>Valoare-p<sup>2</sup></b>
Hipertensiune arterială				>0.99
Absentă	4 (2.7%)	1 (1.8%)	3 (3.2%)	
Prezentă	146 (97%)	54 (98%)	92 (97%)	
Fibrilație atrială				0.003
Absentă	65 (43%)	15 (27%)	50 (53%)	
Prezentă	85 (57%)	40 (73%)	45 (47%)	
Diabet zaharat				0.70
Absent	98 (65%)	37 (67%)	61 (64%)	
Prezent	52 (35%)	18 (33%)	34 (36%)	
Infarct miocardic anterior				0.40
Absent	135 (90%)	51 (93%)	84 (88%)	
Prezent	15 (10%)	4 (7.3%)	11 (12%)	
AVC în anamneștic				0.39
Absent	117 (78%)	45 (82%)	72 (76%)	
Prezent	33 (22%)	10 (18%)	23 (24%)	
Tabagism				0.51
Absent	136 (91%)	51 (93%)	85 (89%)	
Prezent	14 (9.3%)	4 (7.3%)	10 (11%)	
Consum exagerat de alcool				>0.99
Absent	139 (93%)	51 (93%)	88 (93%)	
Prezent	11 (7.3%)	4 (7.3%)	7 (7.4%)	
Obezitate				0.25
Absentă	87 (59%)	29 (53%)	58 (62%)	
Prezentă	61 (41%)	26 (47%)	35 (38%)	
Lipsa datelor	2	0	2	
IMC				0.92

<b>Parametrul analizat</b>	<b>Lot general, N = 150<sup>1</sup></b>	<b>Lot A, N = 55</b>	<b>Lot B, N = 95</b>	<b>Valoare-p<sup>2</sup></b>
Medie (SD)	29.0 (6.0)	29.1 (5.9)	29.0 (6.1)	
Mediană (IQR)	27.7 (7.8)	29.0 (9.0)	27.7 (6.6)	
Interval	18.7 - 54.0	18.7 - 46.0	19.2 - 54.0	
Lipsa datelor	4	2	2	

**Notă:** <sup>1</sup>n (%);  
SD (standard deviation) = deviație standard, IQR (interquartile range) = intervalul de cuartile.  
<sup>2</sup>testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.

**Anexa 4. Analiza comparativă a valorilor tensiunii arteriale sistemice la pacienții cercetați**

<b>Parametrul analizat</b>	<b>Lot general, N = 150<sup>l</sup></b>	<b>Lot A, N = 55</b>	<b>Lot B, N = 95</b>	<b>Valoare-p<sup>2</sup></b>
TAS internare – valoare 1				0.86
Medie (SD)	145 (23)	145 (22)	145 (23)	
Mediană (IQR)	140 (30)	140 (29)	140 (30)	
Interval	90 - 220	110 - 200	90 - 220	
TAS internare – valoare 2				0.32
Medie (SD)	146 (24)	148 (21)	144 (26)	
Mediană (IQR)	140 (30)	144 (23)	140 (30)	
Interval	100 - 264	100 - 200	100 - 264	
TAD internare - valoare 1				0.90
Medie (SD)	86 (11)	86 (11)	86 (12)	
Mediană (IQR)	90 (10)	90 (10)	90 (10)	
Interval	50 - 137	60 - 137	50 - 110	
TAD internare - valoare 2				0.68
Medie (SD)	87 (14)	88 (10)	87 (15)	
Mediană (IQR)	90 (10)	90 (12)	80 (10)	
Interval	60 - 160	60 - 112	60 - 160	
TAS la 24 h - valoare 1				0.55
Medie (SD)	146 (25)	148 (27)	145 (23)	
Mediană (IQR)	140 (30)	142 (30)	140 (30)	
Interval	90 - 230	94 - 230	90 - 230	
TAS la 24 h - valoare 2				0.12
Medie (SD)	142 (22)	146 (26)	139 (20)	
Mediană (IQR)	140 (20)	140 (30)	140 (20)	
Interval	90 - 230	94 - 230	90 - 220	
TAD la 24h - valoare 1				0.34
Medie (SD)	87 (14)	89 (15)	86 (13)	
Mediană (IQR)	90 (10)	90 (16)	90 (10)	

<b>Parametrul analizat</b>	<b>Lot general, N = 150<sup>l</sup></b>	<b>Lot A, N = 55</b>	<b>Lot B, N = 95</b>	<b>Valoare-p<sup>2</sup></b>
Interval	50 - 130	50 - 130	50 - 130	
TAD la 24h - valoare 2				0.16
Medie (SD)	85 (12)	87 (14)	84 (10)	
Mediană (IQR)	80 (10)	90 (10)	80 (10)	
Interval	50 - 130	50 - 130	60 - 120	
TAS la 48h - valoare 1				0.36
Medie (SD)	141 (20)	143 (20)	140 (19)	
Mediană (IQR)	140 (20)	140 (20)	140 (20)	
Interval	110 - 200	110 - 200	110 - 190	
TAS la 48h - valoare 2				0.14
Medie (SD)	138 (19)	141 (18)	136 (20)	
Mediană (IQR)	140 (25)	140 (20)	135 (30)	
Interval	100 - 213	110 - 213	100 - 200	
TAD la 48h - valoare 1_				0.96
Medie (SD)	85 (10)	85 (10)	86 (11)	
Mediană (IQR)	80 (10)	85 (10)	80 (10)	
Interval	60 - 120	60 - 110	60 - 120	
TAD la 48h - valoare 2				0.18
Medie (SD)	85 (14)	87 (17)	84 (11)	
Mediană (IQR)	80 (10)	85 (10)	80 (10)	
Interval	60 - 180	60 - 180	60 - 120	
TAS la 72h - valoare 1				0.21
Medie (SD)	137 (20)	139 (16)	135 (22)	
Mediană (IQR)	140 (30)	140 (20)	130 (30)	
Interval	75 - 180	110 - 180	75 - 180	
TAS la 72h - valoare 2				0.086
Medie (SD)	137 (19)	140 (15)	135 (21)	
Mediană (IQR)	140 (25)	140 (20)	130 (30)	



<b>Parametrul analizat</b>	<b>Lot general, N = 150<sup>1</sup></b>	<b>Lot A, N = 55</b>	<b>Lot B, N = 95</b>	<b>Valoare-p<sup>2</sup></b>
Interval	62 - 180	110 - 180	62 - 180	
TAD la 72h - valoare 1				0.089
Medie (SD)	83 (11)	85 (10)	82 (11)	
Mediană (IQR)	80 (10)	82 (10)	80 (10)	
Interval	50 - 112	70 - 112	50 - 110	
TAD la 72h - valoare 2				0.092
Medie (SD)	83 (10)	85 (9)	82 (11)	
Mediană (IQR)	80 (10)	88 (10)	80 (10)	
Interval	40 - 110	70 - 110	40 - 100	
TAS la externare - valoare 1				0.80
Medie (SD)	129 (17)	129 (15)	128 (18)	
Mediană (IQR)	130 (20)	130 (20)	130 (20)	
Interval	90 - 190	90 - 160	98 - 190	
TAS la externare - valoare 2				0.95
Medie (SD)	126 (15)	126 (15)	126 (15)	
Mediană (IQR)	125 (20)	130 (22)	125 (19)	
Interval	90 - 160	90 - 150	100 - 160	
TAD la externare - valoare 1				0.20
Medie (SD)	81 (10)	82 (8)	80 (11)	
Mediană (IQR)	80 (15)	80 (10)	80 (18)	
Interval	50 - 120	60 - 92	50 - 120	
TAD la externare - valoare 2				0.49
Medie (SD)	80 (9)	81 (9)	80 (10)	
Mediană (IQR)	80 (14)	80 (10)	80 (9)	
Interval	50 - 100	60 - 90	50 - 100	

**Notă:** <sup>1</sup>n (%); SD (standard deviation) = deviație standard, IQR (interquartile range) = intervalul de quartile.  
<sup>2</sup>testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.  
TAS – tensiune arterială sistolică, TAD – tensiune arterială diastolică.

**Anexa 5. Copii ale programelor și certificatelor de participare la simpozioane, conferințe și congrese naționale și internaționale unde au fost prezentate rezultate ale tezei sub formă de prezentări orale și postere**



**CERTIFICATE OF PRESENTATION**

**Elena Costru-Tasnic  
Chisinau, Moldova**

has presented the abstract

***EPO-039***

***Previous statins use and the risk for haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients***

at the 9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology  
in Budapest, Hungary, July 01-04, 2023

Ulf Kallweit  
EAN Programme Committee Chair





eso-conference.org

**9<sup>th</sup> European Stroke  
Organisation Conference**

24-26 May 2023  
Munich, Germany



This is to certify that

**Elena Costru-Tasnic**

**Moldova**

attended the

**ESOC 2023**

**9th European Stroke Organisation Conference**

24 – 26 May 2023

**Prof. Peter Kelly**  
ESO President

**Prof. Robin Lemmens**  
Chair Conference Planning Group

ESOC 2023 (24 - 26 May 2023) has been accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®) for a maximum of **17 European CME credits (ECMEC®s)**.

Each medical specialist should claim only those credits that he/she actually spent in the educational activity.

Through an agreement between the Union Européenne des Médecins Spécialistes and the American Medical Association, physicians may convert EACCME® credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits™. Information on the process to convert EACCME® credit to AMA credit can be found at [www.ama-assn.org/education/earn-credit-participation-international-activities](http://www.ama-assn.org/education/earn-credit-participation-international-activities). Live educational activities, occurring outside of Canada, recognised by the UEMS-EACCME® for ECMEC®s are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# DIPLOMĂ



*Se decernează*

**Elena COSTRU-TAȘNIC**

*Pentru prezentarea lucrării:*

*Aplicarea scorurilor clinice în predicția transformării hemoragice  
a accidentelor vasculare cerebrale ischemice.*

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ  
CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:  
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ

hr

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

19

21

octombrie  
2022



Rector

*E. Ceban*

**Emil Ceban,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
președinte al Comitetului  
organizatoric al Conferinței

Prorector pentru activitate  
de cercetare

*S. Groppa*

**Stanislav Groppa,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
academician al AȘM,  
președinte al Biroului Comitetului  
științific al Conferinței





NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE  
AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA



MEDICAL STUDENTS  
AND RESIDENTS ASSOCIATION

**7<sup>th</sup>**

International Medical Congress  
for Students and Young Doctors  
**MedEspera**




# II<sup>nd</sup> PLACE AWARD CERTIFICATE

is presented to

**Elena Costru-Tasnic, Pavel Gavriiliuc, Tatiana Plescan, Elena Manole, Olesea Odainic**  
for their outstanding achievement during the oral presentation section  
at the 7<sup>th</sup> edition of *MedEspera* International Congress for Students and Young Doctors,  
held on May 3-5, 2018, Chisinau, Republic of Moldova, with the following scientific paper:

**POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME  
MIMICKING STROKE IN A YOUNG WOMAN**

  
**Gheorghe Rojnovceanu**  
MD, PhD, Professor,  
Vice-Rector for Scientific Activity

  
**Valeria Turcan**  
Head of Organizing Committee

  
**Gheorghe Buruiană**  
President of MSRA

Series MMX, Code XVIII, No 7279, 20 Credits



## CME/CPD Certificate

This is to certify that

Elena Costru-Tasnic MD

participated in the

## 4th European Stroke Organisation Conference

Gothenburg, Sweden

16-18 May 2018

and received 14 credits

Two handwritten signatures in blue ink. The signature on the left is 'Valeria Caso' and the signature on the right is 'Martin Dichgans'.

**Valeria Caso**

President, European Stroke Organisation

**Martin Dichgans**

Chair, Conference Planning Group

### **European Accreditation Council for Continuing Medical Education (UEMS/EACCME)**

The 4th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2018) is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide the following CME activity for medical specialists. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS): [www.uems.net](http://www.uems.net).

The 4th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2018) is designated for a maximum of, or up to, 15 European external CME credits. Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity.

### **American Medical Association (AMA)**

Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of *AMA PRA Category 1 Credits*<sup>™</sup>. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at [www.ama-assn.org/go/internationalcme](http://www.ama-assn.org/go/internationalcme).

### **Royal College of Physicians and Surgeons of Canada**

Live educational activities, occurring outside of Canada, recognized by the UEMS-EACCME for ECMEC credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. For more information, visit: [www.royalcollege.ca](http://www.royalcollege.ca).



**WCN  
2017**



**XXIII World Congress  
of Neurology**

September 16–21 2017  
Kyoto, Japan



**Learn  
More**

## **CME/CPD Certificate**

This is to certify that

**Elena Costru-Tasnic MD**

participated in the

**WCN 2017**

**XXIII World Congress of Neurology**

Kyoto, Japan

September 16 – 21, 2017

and received 28 credits

Hidehiro Mizusawa

XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) President

**European Accreditation Council for Continuing Medical Education (UEMS/EACCME)**

The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide the following CME activity for medical specialists. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS): [www.uems.net](http://www.uems.net).

The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) is designated for a maximum of, or up to, 39 European external CME credits. Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity.

**American Medical Association (AMA)**

Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of *AMA PRA Category 1 Credits™*. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at [www.ama-assn.org/go/internationalcme](http://www.ama-assn.org/go/internationalcme).

**Royal College of Physicians and Surgeons of Canada**

Live educational activities, occurring outside of Canada, recognized by the UEMS-EACCME for ECMEC credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. For more information, visit: [www.royalcollege.ca](http://www.royalcollege.ca).

**17 septembrie, 2021**

**08.30 – 09.00 DESCHIDEREA CONGRESULUI – CUVÂNT DE SALUT**

- *Prof. Dr. Vitalie Lisnic, Președintele Societății Neurologilor din Republica Moldova*
- *Reprezentant al Ministerului Sănătății*
- *Conducerea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*
- *Prof. Dr. Grigore Zapuhliș, Directorul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”*

**09.00 – 13.00 SESIUNEA BOLI CEREBROVASCULARE**

**Moderator: Acad. Prof. Dr. Stanislav Groppa**

**09.00 – 10.45 Sesiunea I**

**09.00 – 09.40** Platforma de excelență în cercetarea accidentelor vasculare cerebrale – **Acad. Prof. Dr. Stanislav Groppa, Chișinău, Republica Moldova**

**09.40 – 10.15** Actualități în managementul accidentului vascular cerebral ischemic acut în baza ghidurilor curente ale Organizației Europene de AVC (ESO) – **Prof. Dr. Natan Bornstein, Tel Aviv, Israel**

**10.15 – 10.30** Experiența Republicii Moldova de participare în registrul internațional RES-Q – **Conf. Dr. Elena Manole, Chișinău, Republica Moldova**

**10.30 – 10.45** Întrebări și răspunsuri. Discuții.

**10.45 – 13.00 Sesiunea II**

**10.45 – 11.00** Impactul pandemiei COVID-19 asupra managementului accidentului vascular cerebral în Republica Moldova – **Dr. Pavel Leahu, Chișinău, Republica Moldova**

**11.00 – 11.15** Mimici de stroke la pacienții cu simptome ale accidentului vascular cerebral – **Dr. Alexandru Gasnaș, Chișinău, Republica Moldova**

**11.15 – 11.30** Managementul etapizat al pacienților cu accidente vasculare cerebrale: etapa prespital și spital – **Conf. Dr. Eremei Zota, Chișinău, Republica Moldova**

**11.30 – 11.45** Obezitatea ca factor de risc pentru accidentul vascular cerebral în populația Republicii Moldova – **Dr. Daniela Efremova, Chișinău, Republica Moldova**

**11.45 – 12.00** Managementul hemoragiilor intracerebrale non-traumatice și non-anevrismale – **Dr. Pavel Gavriluț, Chișinău, Republica Moldova**

**12.00 – 12.15** Biomarkeri clinici și de laborator de predicție a transformării hemoragice a infarctului cerebral: rezultate preliminare ale unui studiu prospectiv – **Dr. Elena Costru-Tașnic, Chișinău, Republica Moldova**

**12.15 – 12.30** Experiența IMSP IMU în tratamentul endovascular al AVC ischemic acut – **Dr. Sorin Barat, Chișinău, Republica Moldova**

**12.30 – 12.45** Extinderea ferestrei terapeutice la 24 ore pentru trombectomia mecanică. Impactul pentru Republica Moldova – **Dr. Ion Pregeluză, Chișinău, Republica Moldova**

**12.45 - 13.00** Începutul neurochirurgiei în Moldova – **Dr. Horia Berceanu, Chișinău, Republica Moldova**

**13.00-14.00 SESIUNEA POSTERE I (Moderator Dr. Oxana Grosu)**



## PROGRAMUL

Conferinței științifice: „Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos”

Organizatorul evenimentului: IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

### Sesiunea I

Actualități în patologia vasculară medulară și cerebrală.

Management terapeutic și chirurgical.

#### *Moderatori:*

*Director general INN, d.h.ș.m., prof.univ. Grigore Zapuhliș*

*Șef Catedra Neurologie 2, FRSC, USMF N.Testemițanu, d.h.ș.m., Academician AȘM  
Stanislav Groppa,*

*Șef catedra Neurologie 1 USMF N.Testemițanu, d.h.ș.m., prof.univ. Mihail Gavriiliuc*

- 9:30 – 10:00 Deschiderea conferinței. Cuvînt de salut din partea Moderatorilor.  
10:00 – 10:20 Claudicația medulară intermitentă: patogenie, manifestări clinice, diagnostic și tratament. Gavriiliuc Mihail, colaborator științific principal LBCVN, 20 min  
10:20 – 10:35 Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral ischemic. Daniela Efreanova, cercetător științific, Laborator BVC, IMU, 15 min  
10:35 – 10:50 Rolul biomarkerilor în managementul accidentelor vasculare cerebrale schemice. Costru - Tașnic Elena, asistent universitar, catedra Neurologie USMF  
10:50 – 11:05 Tratamentul prin tromboliză al accidentului vascular cerebral ischemic Igor Crivorucica, cercetător științific, Laborator BVC, IMU, 15 min  
11:05 – 11:25 Cazuri clinice complexe de neurochirurgie vasculară. Andronachi Victor, conferențiar universitar, Catedra Neurochirurgie USMF.  
11:25 – 11:40 Chirurgia anevrismelor gigante. Pregelza Ion, 15 min  
11:40 – 12:00 Rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților cu stenoză de arteră carotidă pe fundal de AVC ischemic constituit. Adrian Bodi, cercetător științific LNAR, 20 min  
12:00 – 12:30 Pauză de cafea

### Sesiunea II

Actualități în patologia neuromusculară și vertebrală, neurodegenerativă.

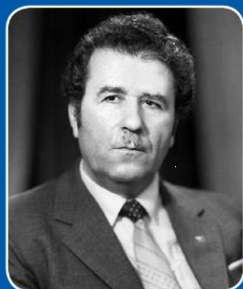
#### *Moderatori:*

*Cercetător științific principal Laborator Neurologie Funcțională, INN, profesor Ion  
Moldovanu,*

*Cercetător științific principal Laborator Vertebroneurologie, INN, profesor Vitalie Lisnic,  
Șef Laborator Vertebroneurologie, INN, conferențiar Svetlana Pleșca*

- 12:30 – 12:50 Miastenia gravis. Actualități în diagnostic și tratament. Lisnic Vitalie, cercet. șt. principal LVN, 20 min  
12:50 – 13:05 Tulburările de respirație în somn la pacienții cu maladii neuro-musculare. A. Lupușor, cercet. șt. stagiar LNF, 15 min  
13:05 – 13:25 Abordări moderne ale patologiei coloanei vertebrale cervicale. Pleșca Svetlana, șef. Laborator LVN, 20 min  
13:25 – 13:40 Abordarea terapeutică și de reabilitare în relație cu subtipul de durere lombară. Melnic Adrian, cercet. șt. stagiar LVN, 15 min  
13:40 – 14:00 Bola Parkinson, diagnostic și tratament. Protocol clinic național. Rotaru Lilia, cercet. șt. superior LNF, 20 min  
14:00 – 14:20 Epilepsia cu crize epileptice nocturne. Chiosa Vitalie, asistent universitar, Catedra Neurologie Nr 2, FRSC, 20 min  
14:20 – 14:35 Amiloidoza cerebrală. Gavriiliuc Pavel, cercetător științific LBCVN, 15 min  
14:35 – 14:50 Durerea cronică, probleme de sanatate publică. Grosu Oxana, cercet. șt. LNF, 15 min

Ministerul Sănătății din Republica Moldova  
Academia de Științe a Moldovei  
Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie  
Institutul de Medicină Urgentă  
Societatea Neurologilor din Republica Moldova  
Asociația Neurochirurgilor din Republica Moldova



## Program

Congresul al VI-lea al Neurologilor  
și Neurochirurgilor din Republica Moldova

Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu

---

14.30-15.30	<p><b>Sesiunea III: Comunicări scurte</b> <b>Moderatori: Svetlana Hadjiu (Republica Moldova), Viorica Chelban (Regatul Unit)</b> <b>Session III: Short communications</b> <b>Moderators: Svetlana Hadjiu (Republic of Moldova), Viorica Chelban (United Kingdom)</b></p> <p>Aspecte clinice ale accidentelor vasculare cerebrale la sugari și copii de vârstă mică <b>Svetlana Hadjiu (Republica Moldova)</b> Clinical aspects of cerebrovascular events in infants and young children <b>Svetlana Hadjiu (Republic of Moldova)</b></p> <p>Corelații clinico-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală <b>Elena Costru-Tașnic, Pleșcan Tatiana, Elena Manole, Mihail Gavriiliuc, Olesia Odainic (Republica Moldova)</b> Clinical-imagery correlations in patients with cerebral infarct in posterior cerebral circulation <b>Elena Costru-Tașnic, Pleșcan Tatiana, Elena Manole, Mihail Gavriiliuc, Olesia Odainic (Republic of Moldova)</b></p> <p>Actualități în angiopatia amiloidă <b>Pavel Gavriiliuc (Republica Moldova), Mihail Gavriiliuc (Republica Moldova), Ronen Leker (Israel)</b> Updates in amyloid angiopathy <b>Pavel Gavriiliuc (Republic of Moldova), Mihail Gavriiliuc (Republic of Moldova), Ronen Leker (Israel)</b></p>
-------------	--





11:00 – 11:30 Pauză de cafea

11:30 – 13:30 Prezentări. Lucrări în plen. Sesiuni de lucru

**Prezidiu:** Conf. Dr. Dan-Iulian Cuciureanu, Prof. Dr. Mihail Gavriiliuc, Conf. Dr. Aurora Constantinescu

**Tratamentul trombolitic al hematoamelor intraventriculare în contextul patologiei vasculare hemoragice intracerebrale**

Dr. Iulian Glavan, Institutul de Medicină de Urgență, Chișinău

**Stimularea vagală (VNS) - tratament adjuvant util în epilepsia refractară (prezentare orală)**

Dr. Daniel Naconecinți, Conf. Dr. Dan-Iulian Cuciureanu

**Hemoragiile cerebeloase în angiopatia amiloidă cerebrală**

P. Gavriiliuc MD1, N. Yagmur MD2, J. M. Gomori MD3, J.E. Cohen MD4, R. R. Leker MD FAHA2. Institute of Neurology and Neurosurgery<sup>1</sup> Chișinău, Republic of Moldova, Departments of Neurology<sup>2</sup>, Radiology<sup>3</sup>, and Neurosurgery<sup>4</sup> Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

**Crizele epileptice hipermotorii: particularități clinice și electrofiziologice**

Dr. Vitalie Chiosa, Dr. Anatol Vatamanu, Institutul de Medicină de Urgență, Chișinău

**Sindrom de tunel carpian**

Dr. Bîrsanu Lenuța, Dr. Andrei Mocanu, Conf. Dr. Dan-Iulian Cuciureanu.

**Tromboliza în AVCI acut**

Sef Lucr. Dr. Diana Hodorog, Conf. Dr. Dan-Iulian Cuciureanu, Dr. Alexandra Popescu

**Biomarkeri plasmatici ai accidentelor vasculare cerebrale ischemice**

Dr. Elena Costru-Tașnic, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău

**Neuroborelioza în diagnosticul diferential al sclerozei multiple**

Birzu C., Diaconu E, Constantinescu A.

**Rolul polimorfismului genei VAL66MET în recuperarea funcțională a pacientului după accident vascular cerebral**

Dr. Alexandru Gasnaș, Institutul de Medicină de Urgență, Chișinău

**Semnificații statistice ale modificărilor PEV și PEA la pacienții cu scleroza multiplă**

Dr. Silvia Buzila, Dr. Cristina Biciusca, Dr. Alina Dimache, Dr. Ana-Maria Zlavog, Dr. Doru Baltag

**PEA în boala Parkinson**

Dr. Daniel Alexa

13:30 – 16:00 Eliberare diplome secretariat conferință

## LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale, cu tema „Studiul potențialilor biomarkeri de predicție a transformării hemoragice a infarctului cerebral”

realizată în cadrul catedrei de neurologie nr.1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie, a dnei Costru-Tașnic Elena.

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale\***

1. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Serum biomarkers to predict haemorrhagic transformation and ischemic stroke outcome in a prospective cohort study. In: *Journal of Medicine and Life*. 2023 June; 16(6):908-914. ISSN: 1844-122X (Print), ISSN: 1844-3117 (Online), DOI: 10.25122/jml-2023-0148 (**IF: 2,1**).

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B+**

2. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E., The importance of matrix metalloproteinases in the prognosis of acute ischemic stroke patients. In: *Moldovan Medical Journal*, September 2021;64(3):2, ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online), <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-3.21.09>.

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. Pleșcan T., **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc M., Arion M., Dacin I. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke – prediction and evaluation with different computed tomography modalities. În: *Curierul Medical*. 2015; (4): 63-73. ISSN 1857-0666.

4. **Costru-Tașnic E.**, Pleșcan T., Gavriiliuc M., Manole E., Odainic O. Complicația prin transformare hemoragică a accidentului vascular cerebral ischemic: factori predictivi clinici, imagistici și de laborator. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; (2): 50-59. ISSN 1857-0011.

5. Pleșcan T., **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc M. Clinical application of perfusion computed tomography in the early diagnosis of acute ischemic stroke and hemorrhagic transformation prediction. În: *Curierul Medical*. 2015; (5): 24-32. ISSN 1857-0666.

6. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Gavriiliuc P., Odainic O. Reperfuția sectorului masiv al nucleului infarctului cerebral ischemic acut emisferial cu utilizarea tratamentului trombolitic în fereastra terapeutică, confirmată prin perfuzie CT (tomografie computerizată). În:

*Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2017; (2): 278-282. ISSN 1857-0011.

7. **Costru-Tașnic E.**, Pleșcan T., Manole E., Gavriiliuc M., Olesea O. Corelații clinico-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2017; (5): 63-68. ISSN 1857-0011.

8. Manole E., Lisnic V., Groppa S., **Costru-Tasnic E.**, Filioglo A., Odainic O. et al. Registrul RES-Q în Republica Moldova – primele rezultate naționale în cadrul unui proiect internațional. În: *Buletinul Academiei de Științe. Științe Medicale*, 5(57), 2017, pp. 72-77. ISSN 1857-0011.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

9. **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc M., Lisnic V., Assessment of risk factors for haemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. In: *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 357, Supplement e393. Published in issue: October 15, 2015. ISSN: 0022-510X (Print), ISSN 1878-5883 (Online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.1394> (**IP: 2.126**).

10. Lisnic V., Groppa S., Efremova D., Manole E., **Costru-Tasnic E.** Stroke peculiarities in Moldova's population. Implementation of the ESO-EAST project. In: *Materials of the XII<sup>th</sup> Congress of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity*. Tbilisi, Georgia, 6-9 October 2016, pp.18-19.

11. **Costru-Tasnic E.**, Pleșcan T., Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O. Computed tomography permeability to predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke. In: *European Journal of Neurology*. 2017; 24(Suppl. 1): p. 706. Online ISSN: 1468-1331 (**IF: 4.621**).

12. **Costru-Tasnic E.**, Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O., Gavriiliuc P., Filioglo A., Stroke registries to improve patient's outcome - first data of institutional stroke registry. In: *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 381, Supplement p. 406. Published in issue: October 15, 2017 (**IP: 2.295**).

13. **Costru-Tasnic E.**, Biomarkeri plasmatici ai accidentelor vasculare cerebrale ischemice. În: *Buletinul informativ al Conferinței Naționale cu participare internațională*. Iași, România, 2017, nr. 5, pp. 90-91.

14. **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc M. Serum biomarkers of blood brain barrier integrity to predict hemorrhagic transformation of ischemic stroke: a prospective study. In: *European Stroke Journal*, 2018, Vol. 3(1S), p. 514. ISSN: 23969873 (Print), eISSN: 23969881 (Online) (**IF: 1.095**).

15. Manole E., Groppa S., **Costru-Tasnic E.** et al. In-hospital management of acute stroke in the Republic of Moldova – analysis of first data of the RES-Q as a part of ESO-East Project. In:

*European Stroke Journal*, 2018, Vol. 3(1S), pp. 321-322 ISSN: 23969873 (Print), eISSN: 23969881 (Online) **(IF: 1.095)**.

16. **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc P., Plescan T., Manole E., Odainic O. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking stroke in a young woman. In: *Abstract book, 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors*, 2018, p. 29.

17. Gavriiliuc P., **Costru-Tasnic E.**, Plescan T., Dacin I., Intracerebral hemorrhage in a patient with moyamoya syndrome: case report. In: *Abstract book, 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors*, 2018, pp. 29-30.

18. Plescan T., **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc P., Current achievements in reporting brain imaging in ischemic stroke: zones and score ASPECTS. In: *Abstract book, 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors*, 2018, pp. 55-56.

19. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc P., Manole E., Gavriiliuc M., Arion M. Predicția transformării hemoragice a infarctului cerebral prin perfuzie CT. The IV<sup>th</sup> Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation. In: *The Moldovan Medical Journal*. 2018; 61: 92. ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online).

20. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M. Clinical and laboratory biomarkers to predict haemorrhagic transformation of ischemic stroke: first data of a prospective study. In: *Moldovan Medical Journal*. September 2021; 64 (Neuro Congress Issue). ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online).

21. **Costru-Tașnic E.** Aplicarea scorurilor clinice în predicția transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice. În: *Culegere de rezumate, Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 29(3)/2022, ANEXA 1, p. 260.

22. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Infectious complications correlate with both discharge and 3 months follow-up functional status of ischemic stroke patients with haemorrhagic transformation. In: *European Stroke Journal*. 2023, Vol. 8(2S) 3–669, p. 566. ISSN: 23969873 (Print), eISSN: 23969881 (Online), DOI: <https://doi.org/10.1177/23969873231169660> **(IF: 5.894)**.

23. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Previous statins use and the risk for haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. In: *European Journal of Neurology*, 2023, 30: 330-742, p. 349. ISSN:1468-1331 (Online). DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.15950> (IF: 6.228).

24. **Costru-Tașnic E.**, Tratatamentul cu anticoagulante orale pre-stroke și evoluția post-infarct cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. În: *Culegere de rezumate, Conferința științifică anuală*

„Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2023, 10(3) / ANEXA 1, p. 353.

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

25. **Costru-Tașnic E.**, Gavriliuc M., Manole E. Aplicarea scorurilor clinice NIHSS, SPAN-100 și THRIVE în evidențierea pacienților cu infarct cerebral cu risc majorat pentru transformare hemoragică. Certificat de inovator nr. 6101, 27.06.2023.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓  **internaționale desfășurate peste hotare**

26. **Costru-Tașnic E.** Biomarkerii plasmatici ai accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Conferința Națională de Neuroștiințe cu participare internațională, Congresul reunit de neurologie, Iași-Chișinău 2017, ediția a XV-a.* Iași, România, 19-22 octombrie 2017.

- ✓  **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

27. **Costru-Tașnic E.**, Gavriliuc P., Pleșcan T., Manole E., Odainic O. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking stroke in a young woman. *7th International medical congress for students and young doctors MedEspera.* Chișinău, 3-5 mai 2018.

28. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriliuc P. Current achievements in reporting brain imaging in ischemic stroke: zones and score ASPECTS. *7th International medical congress for students and young doctors MedEspera.* Chișinău, 3-5 mai 2018.

- ✓  **naționale**

29. **Costru-Tașnic E.**, Pleșcan T., Manole E., Gavriliuc M., Odainic O. Corelații clinic-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală. *Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova.* Chișinău, 2-5 octombrie 2017.

30. **Costru-Tașnic E.** Rolul biomarkerilor în managementul accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Conferința Științifică: Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos, sesiunea I – Actualități în patologia vasculară medulară și cerebrală. Management terapeutic și chirurgical,* Chișinău, 14 Septembrie 2018.

31. **Costru-Tașnic E.**, Gavriliuc M. Biomarkeri clinici și de laborator de predicție a transformării hemoragice a infarctului cerebral: rezultate preliminare ale unui studiu prospectiv. *Congresul VII al Neurologilor din Republica Moldova,* Chișinău, 16-18 septembrie, 2021.

32. **Costru-Taşnic E.**, Aplicarea scorurilor clinice în predicția transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, Chișinău, 19-21 octombrie 2022.

33. **Costru-Taşnic E.**, Tratatamentul cu anticoagulante orale pre-stroke și evoluția post-infarct cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, Chișinău, 18-20 octombrie 2023.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓  **internaționale**

34. **Costru-Taşnic E.**, Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O., Gavriiliuc P., Filioglo A., Stroke registries to improve patient's outcome - first data of institutional stroke registry. *Congresul Mondial de Neurologie*, Kyoto, Japonia, 16-21 septembrie 2017.

35. **Costru-Taşnic E.**, Gavriiliuc M. Serum biomarkers of blood brain barrier integrity to predict hemorrhagic transformation of ischemic stroke: a prospective study. *4<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference*, Gothenburg, Suedia, 16-18 Mai 2018.

36. Manole E., Groppa S., **Costru-Taşnic E.** et al. In-hospital management of acute stroke in the Republic of Moldova – analysis of first data of the RES-Q as a part of ESO-East Project. *4<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference*, Gothenburg, Suedia, 16-18 Mai 2018.

37. **Costru-Taşnic E.**, Gavriiliuc M., Cojocaru L., Odainic O., Chetrari O., Plescan T., Manole E. Occult malignancy to cause embolic stroke in a young patient – How often can it be? *4<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology*, Lisabona, Portugalia, 16-19 Iunie 2018.

38. **Costru-Taşnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Infectious complications correlate with both discharge and 3 months follow-up functional status of ischemic stroke patients with haemorrhagic transformation. *9<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference*, Munich, Germany, 24-26 Mai 2023.

39. **Costru-Taşnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Previous statins use and the risk for haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. *9<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology*, Budapesta, Ungaria, 01-04 Iulie 2023.



## DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Costru-Tașnic Elena

Semnătura



Data

03. 07. 2024

### Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Costru-Tașnic Elena

Signature



Date


03. 07. 2024

### Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Costru-Tașnic Elena

Signature



Date

03. 07. 2024

# CURRICULUM VITAE



europass



## Elena Costru-Tasnic

**Data nașterii:** 28/11/1987 | **Cetățenie:** moldoveană | **Gen:** Feminin | **Număr de telefon:**

(+373) 68176676 (Număr de telefon mobil) | **E-mail:** [elena.costru@usmf.md](mailto:elena.costru@usmf.md) |

**Adresă:** 16/1, Igor Vieru street, MD-2075, Chisinau, Moldova (Acasă)

### EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

01/09/2016 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

**ASISTENT UNIVERSITAR** CATEDRA DE NEUROLOGIE NR. 1, USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

01/08/2023 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

**MEDIC NEUROLOG COORDONATOR** INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE „DIOMID GHERMAN”

01/11/2012 – 30/07/2016 Chișinău, Moldova

**MEDIC-REZIDENT NEUROLOG** IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

01/10/2012 – 30/06/2016 Chișinău, Moldova

**LECTOR, CATEDRA DE BIOLOGIE MOLECULARĂ ȘI GENETICĂ UMANĂ** USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

2010 – 2011 Chișinău, Moldova

**METODIST, CENTRUL DE ASISTENȚĂ TEHNICĂ ȘI MANAGEMENT AL PROIECTELOR** USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

### EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

11/2023 – ÎN CURS Bern, Elveția

**STUDII POSTUNIVERSITARE PRIN MASTERAT - EUROPEAN STROKE MASTER** Universitatea din Bern și Organizația Europeană de Stroke

**Site de internet** <https://eso-stroke.org/resources/european-master-programme-in-stroke-medicine/>

01/11/2016 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

**STUDII POSTUNIVERSITARE PRIN DOCTORAT** Școala doctorală în domeniul științe medicale

**Adresă** bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004, Chișinău, Moldova

2012 – 2016 Chișinău, Moldova

**STUDII POSTUNIVERSITARE PRIN REZIDENȚIAT, SPECIALITATEA NEUROLOGIE** Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, USMF „Nicolae Testemițanu”

07/2011 – 08/2011 Nantes, Franța

**STAGIU DE FORMARE PROFESIONALĂ** Hopital Laennec

2006 – 2012 Chișinău, Moldova

**STUDII UNIVERSITARE MEDICALE** Facultatea medicină 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

2003 – 2006 Nisporeni, Moldova

**STUDII LICEALE** Liceul teoretic „Boris Cazacu”

### COMPETENȚE LINGVISTICE

Limbă(i) maternă(e): **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIUNE		VORBIT		SCRIS
	Comprehensiune orală	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
<b>ENGLEZĂ</b>	C1	C1	C1	C1	C1
<b>FRANCEZĂ</b>	B2	B2	B2	B2	B2
<b>RUSĂ</b>	C2	C2	C1	C1	B2

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

## ● PUBLICAȚII

### Publicații

Autor al 30 de publicații științifice în reviste de specialitate din țară și de peste hotare.

Teme abordate:

1. accidentul vascular cerebral - factori de risc și prognostic
2. particularitățile infarctului cerebral la tineri
3. transformarea hemoragică
4. registre de evidență și management al pacienților cu stroke
5. condiționarea ischemică
6. maladii demielinizante ale sistemului nervos central.

## ● CONFERINȚE ȘI SEMINARE

01/07/2023 – 04/07/2023 Budapesta, Ungaria

**Congresul IX al Academiei Europene de Neurologie**

24/05/2023 – 26/05/2023 Munich, Germania

**Conferința a 9-a a Organizației Europene de Stroke**

26/10/2022 – 28/10/2022 Amsterdam, Țările de Jos

**ECTRIMS 2022**

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis annual Conference.

01/12/2022 – 02/12/2022 Londra, Marea Britanie

**Cursul MDS-ES Afecțiunii neuropsihiatrice la pacienții cu tulburări de mișcare.**

17/09/2022 Salzburg, Austria

**Cursul de instruire de monitorizare EEG continuă în TI, ediția a II-a**

*2nd International Teaching Course on Continuous EEG in ICU at the 8th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures in Salzburg, Austria.*

25/06/2022 – 28/06/2022 Viena, Austria

**Congresul VIII al Academiei Europene de Neurologie**

17/06/2021 – 19/06/2021

**Congresul VII al Academiei Europene de Neurologie (virtual)**

*Teaching Course TC15 "How do MS therapies work? (Level 2)"; Focused Workshop FW14 "Migraine diagnosis in the era of precision medicine"; Case-based workshop CBW06 "Neuro-ophthalmology and -otology".*

06/06/2018 – 08/06/2018 Copenhaga, Danemarca

**Școala de vară 11th MDS-ES Summer School for Young Neurologists**

19/01/2018 – 20/01/2018 Praga, Cehia

**Cursul de instruire Heart and Brain Workshop**

04/02/2018 – 16/02/2018 Aalborg, Danemarca

**Cursul de instruire Introducerea învățării bazate pe probleme în Moldova: Pentru sporirea competitivității studenților și a posibilităților de angajare a acestora (PBLMD)**

---

16/09/2017 – 21/09/2017 Kyoto, Japonia

**Cursurile de instruire Neuro-otology – vertigo, Stroke I, în cadrul Congresului Mondial de Neurologie**

---

30/06/2017 – 02/07/2017 Eforie Nord, România

**Cursul de instruire 7th European Teaching Course on Neurorehabilitation, RoNeuro Brain Days 2017,**

---

02/07/2017 – 06/07/2017 Eforie Nord, România

**Școala Internațională de Neurologie, ediția a XII-a**

---

27/04/2017 – 29/04/2017 Odessa, Ucraina

**Cursul de instruire EAN Regional Teaching Course**

---

06/02/2017 – 10/03/2017 Salzburg, Austria

**Seminarul de instruire Salzburg Weill Cornell Seminar in Neurology**

---

18/07/2016 – 22/07/2016 Madrid, Spania

**Curs de instruire „ESO Stroke Summer School”**

---

18/05/2016 – 22/05/2016 Staré Splavy, Cehia

**Curs de instruire „17th Course of the EAN Spring School”**

---

## ● **PROIECTE**

---

2015 – 2018

**PROIECTUL ERASMUS + 561884-EPP-1-2015-1-DK-EPPKA2-CBHE-JP Introducerea Învățământului Bazat pe Problemă în Moldova: Spre Valorificarea Competitivității și Angajabilității Studenților (PBLMD)**

---

Executor al proiectului

2015 – 2016

**Proiect internațional bilateral Republica Moldova- Belarus „Aspectele morfoclinice ale aparatului valvular a cordului și a arterelor coronariene mari”, 15.820.18.04.08/B.**

---

Cercetător științific.

2012 – 2013

**Proiect pentru tineri cercetători „Morfologia punților miocardice și corelațiile ei clinice”, 12.819.09.15F.**

---

Cercetător științific.

17/05/2010 – 23/05/2010

**Proiectul Internațional de schimburi studențești „TransMed”, organizat de FASMR din România și ASMR din Republica Moldova**

---

Coordonator local

15/11/2010 – 21/11/2010

**Proiectul Internațional de schimburi studențești „TransMed”, organizat de FASMR din România și ASMR din Republica Moldova**

---

Coordonator local

11/2010 – 12/2010

**Proiectul „Avian Influenza Control and Human Pandemic Preparedness and Response Project”, organizat de PAS și ASMR din Republica Moldova.**

---

Coordonator

## ● **DISTINCȚII ONORIFICE ȘI PREMII**

---

2023

**Diplomă gr. I – Concursului internațional francofon „Teza mea în 180 de secunde” (Ma Thèse en 180 secondes-2023).**

---

3 / 4

Laureată națională și delegată la etapa internațională.

2023

**Travel grant - Bursary for the IXth Congress of the European Academy of Neurology, Budapest, Hungary**

---

2022

**Bursa de excelență a Guvernului pentru studenții doctoranzi – Guvernul Republicii Moldova**

---

2018

**Câștigătoare a Bursei Speranței – Banca Comercială Română Chișinău**

---

Laureată al concursului național.

2017

**Travel grant - Bursary for the XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan**

---

## ● **COMPETENȚE ORGANIZATORICE**

---

### **Membru al comitetului organizatoric**

---

Congresul VII al Neurologilor din Republica Moldova (septembrie 2021, Chișinău)

### **Membru al comitetului organizatoric**

---

Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova (octombrie 2017, Chișinău)

### **Președinte al comitetului organizatoric**

---

Congresul Internațional pentru studenți și tineri medici – *MedEspera 2012*, ediția a IV-a ( 17-19 mai 2012, Chișinău).

## ● **PREZENTĂRI**

---

### **Comunicări orale și postere**

---

Participantă, în calitate de raportor, la circa 20 de evenimente științifice naționale și internaționale.

Teme abordate:

1. accidentul vascular cerebral - factori de risc și prognostic
2. transformarea hemoragică
3. registre de evidență și management al pacienților cu stroke